# Umformungen des Corticosterons u. Teilsynthesen verwandter Stoffe

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Hans Georg Fuchs

aus Worms a. Rh. ~~(Hessen, Germany)~~

(Hessen-Deutschland)

1942

Brausdruck G. m. b. H., Heidelberg

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der

Herren Professoren Dr. *T. Reichstein* und Dr. *P. Ruggli.*

Basel, den 24. November 1942.

*Portmann,*
Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Herrn Professor Dr. *T. Reichstein* möchte ich für die Förderung meiner Doktorarbeit meinen allerherzlichsten Dank aussprechen.

## Inhaltsverzeichnis.


Seite

I. Teil: 7-Keto-3-oxy-ätio-cholen-(5)-säure und verwandte Verbindungen . . . . . 5

II. Teil: Desoxy-corticosteron und andere Pregnanderivate aus Ätio-lithocholsäure u. 3$\beta$-Oxy-ätio cholansäure 16

III. Teil: Nachweis der Lage der Doppelbindung im Corticosteron . . . . . 29

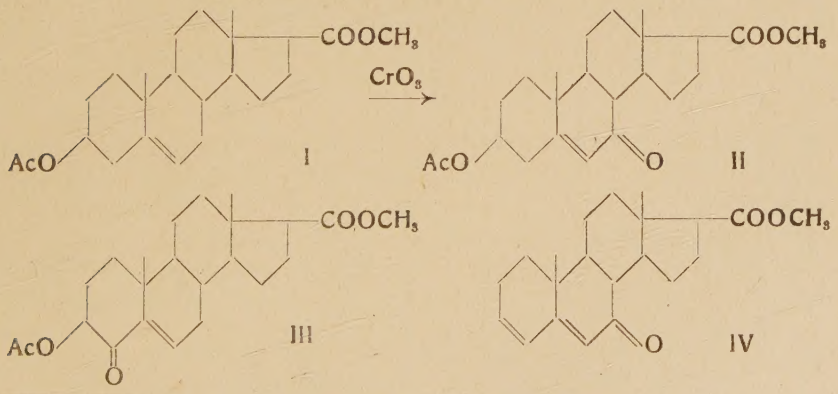
IV. Teil: Reduktive Entfernung der 21-ständigen Hydroxylgruppe beim Corticosteron und analogen Ketolen 38

V. Teil: Teilsynthese von Pregnen-(5)-triol-(3$\beta$, 17$\beta$, 21)-on-(20) und Pregnen-(5)-diol-(3$\beta$, 17$\beta$)-on-(20) . . . 44

VI. Teil: Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20) und Pregnen-(4)-diol-(12$\beta$, 21)-dion-(3, 20) . . . . . 70

## 7-Keto-3-oxy-ätio-cholen-(5)-säure und verwandte Verbindungen.

Durch Oxydation von Cholesterin-acetat mit Chromsäure nach der von *J. Mauthner* und *W. Suida*[1] aufgefundenen Methodik wird neben anderen Produkten 7-Keto-cholesterin-acetat erhalten. Dieser Stoff, der ursprünglich als β-Oxy-cholestenol-acetat bezeichnet wurde, hat in den letzten Jahren erhebliche Bedeutung erlangt, da er nach *Windaus, Lettré* und *Schenk*[4] in 7-Dehydro-cholesterin und weiter in Vitamin $D_3$ umgeformt werden kann. Die Konstitution ist besonders von *Windaus* und Mitarbeitern[2, 3, 4] aufgeklärt worden, die auch eine verbesserte Vorschrift geben[4]. Trotzdem die Ausbeuten bei dieser Art der Einführung einer Ketogruppe begreiflicherweise ziemlich schlecht sind, so stellt die Methode doch einen der bequemsten und sichersten Wege dar, um Sauerstoff in die 7-Stellung des Steringerüstes einzuführen. Sie ist daher verschiedentlich und stets mit Erfolg für analoge Fälle benützt worden[5, 6, 7, 8].




[1] *J. Mauthner, W. Suida,* M. **17,** 579, bes. 594 (1896).
[2] *A. Windaus, C. Resau,* B. **48,** 851 (1915).
[3] *A. Windaus, B. Kirchner,* B. **53,** 619 (1920).
[4] *A. Windaus, H. Lettré, F. Schenk,* A. **520,** 98 (1935).
[5] Bei Stigmasterin: *O. Linsert,* Z. physiol. Ch. **241,** 125 (1936).
[6] Bei Sitosterin: *W. Wunderlich,* Z. physiol. Ch. **241,** 116 (1936).
[7] Bei 3-Oxy-cholensäure: *G. A. D. Haslewood,* Soc. **1938,** 224.
[8] Bei Androsten-(5)-diol-(3,17): *A. Butenandt, E. Hausmann, J. Paland,* B. **71,** 1316 (1938).

Für synthetische Versuche benötigten wir 3,7-Dioxy-ätio-allocholansäure, daher wurde die oben genannte Reaktion auf 3-Acetoxy-ätio-cholen-(5)-säure[9] übertragen. Aus praktischen Gründen, nämlich um die Trennung der Oxydationsprodukte zu erleichtern, wurde nicht die freie Säure, sondern ihr Methylester (I) der Oxydation unterworfen. In diesem Falle können die durch zu weitgehende Oxydation entstandenen Säuren leicht von den neutralen Anteilen mit intaktem Ringsystem getrennt werden. Auch *Haslewood*[7] hat aus denselben Gründen bei der 3-Oxy-cholen-säure den Methylester verwendet. Aus den neutralen Oxydationsprodukten ließ sich dann auch leicht durch direkte Krystallisation ein Stoff gewinnen, dessen Analysen gut auf die erwartete Formel $C_{23}H_{32}O_5$ paßten und dessen U.V.-Absorptionsspektrum[10] die für α, β-ungesättigte Ketone charakteristische Bande zeigte. (Vgl. Kurve A.) Aus Analogiegründen schreiben wir dem Ester somit die Konstitution (II) zu. Die einzige Formel, die sonst noch ernstlich in Betracht käme, wäre (III); ein Stoff dieser Formel müßte aber alkalische Silber-diammin-Lösung energisch reduzieren, während unsere Ver-

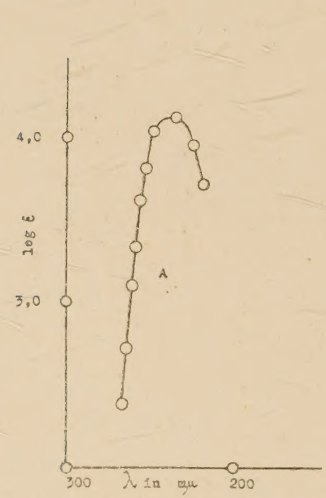



Fig. 1.

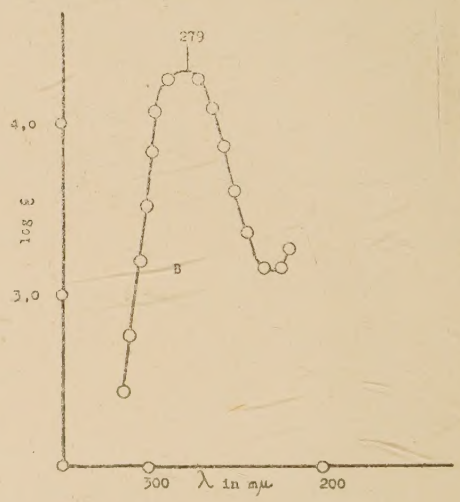
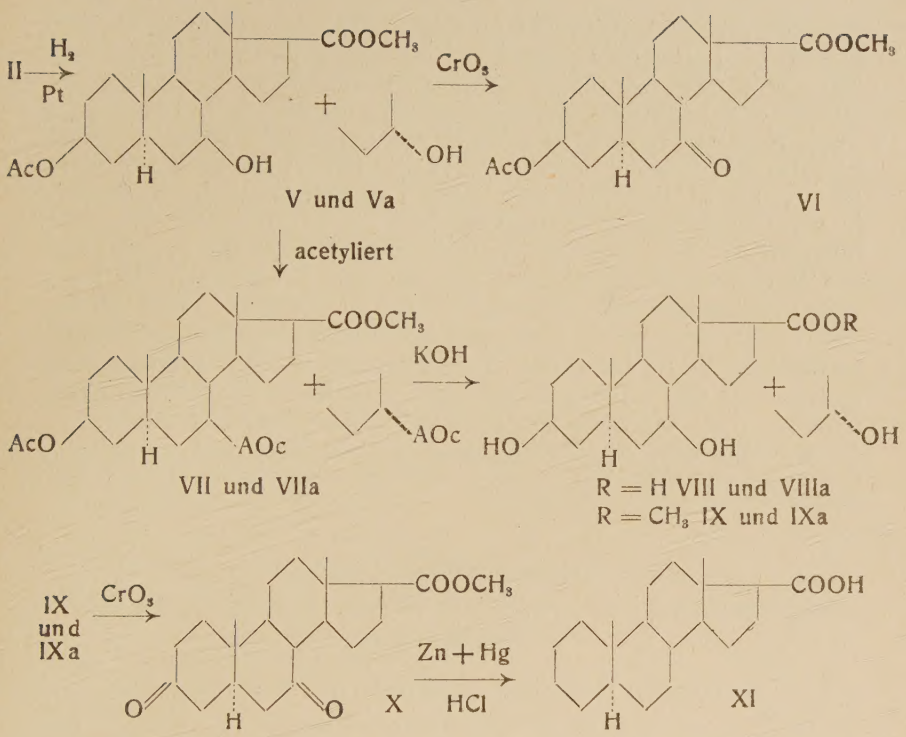



Fig. 2.

II in Alkohol 2,53 mg in 30 cm³. IV in Alkohol 1,83 mg in 30 cm³.

[9] *M. Steiger, T. Reichstein,* Helv. **20,** 1040 (1937).

[10] Wir verdanken die Messungen wiederum der Freundlichkeit von Herrn Priv.-Doz. Dr. *H. Mohler,* Zürich. Die Auswertung geschah wie früher angegeben, vgl. Helv. **20,** 953 (1937), Fußnote 3.




bindung bei Zimmertemperatur mehrere Minuten gegen dieses Reagens beständig ist. Die Ausbeute an reinem Ketoester (II) beträgt etwa 15 %.

Aus den Mutterlaugen ließ sich durch chromatographische Trennung außer etwas unverändertem Ausgangsmaterial (I) und einer geringen weiteren Menge von (II) noch ein anderer Stoff isolieren, dessen Analysenwerte die Bruttoformel $C_{21}H_{28}O_3$ ergaben. Im U.V.-Absorptionsspektrum[10] zeigte er eine sehr starke Bande mit einem Maximum bei ca. 279 m$\mu$ (log $\varepsilon$ = ca. 4,4) (vgl. Kurve B). Es dürfte somit ein doppelt ungesättigtes Keton vorliegen. Da derselbe Stoff auch aus (II) durch Kochen mit methylalkoholischer Salzsäure (vgl. Fußnote 1 und 8) entsteht, so handelt es sich offenbar um 7-Keto-ätio-choladien-(3,5)-säure-methylester (IV).

Der Ester (II) wurde weiter mit Platinoxyd in Eisessig hydriert und lieferte ein Gemisch zweier 3-Acetoxy-7-oxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (V) und (Va), die sich durch die räumliche Stel-

lung der Hydroxylgruppe in 7 voneinander unterscheiden. Sie werden als 7(α)- und 7(β)-Form bezeichnet, ohne daß damit etwas über den räumlichen Bau ausgesagt werden soll. Eine Probe des Gemisches wurde mit Chromsäure oxydiert und lieferte den Keto-ester (VI). Zur Trennung wurde die Hauptmenge vollständig acetyliert und das Gemisch der Acetate (VII) und (VIIa) chromatographiert. Die 7(α)- und die 7(β)-Form wurden so rein erhalten, die letztere in geringer Menge. Durch alkalische Verseifung wurden die zugehörigen 3,7-Dioxy-ätio-allo-cholansäuren (VIII) und (VIIIa) und aus diesen mit Diazomethan die zugehörigen Methylester (IX) und (IXa) gewonnen. Beide Ester gaben bei der Oxydation mit Chromsäure erwartungsgemäß denselben 3,7-Diketo-ätio-allo-cholansäuremethylester (X). Eine Probe desselben wurde nach *Clemmensen* reduziert und gab unter gleichzeitiger Verseifung die Ätio-allo-cholansäure (XI), die noch als Methylester charakterisiert wurde.

Wir danken der *N.V. Organon*, Oss, für Überlassung von 3-Acetoxy-ätiocholensäure und Herrn Prof. *H. Rupe* für die Erlaubnis zur Benützung seines Polarimeters.

## Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Koflerblock bestimmt und korrigiert. (Fehlergrenze ± 2°.)

### 7-Keto-3(β)-acetoxy-ätio-cholen-(5)-säure-methylester (II).

5 g 3(β)-Acetoxy-ätio-cholen-(5)-säure-methylester (I)[9] (Smp. 152—154°) wurden in 50 cm³ gegen Chromsäure beständigem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 4 g Chromtrioxyd in 2,8 cm³ Wasser versetzt und diese mit 8 cm³ Eisessig nachgespült. Die Mischung wurde 3 Stunden auf 55° erwärmt und anschließend im Vakuum bei 30° Badtemperatur eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde zunächst mit verdünnter Schwefelsäure, dann erschöpfend mit Soda und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingedampft. Es wurde Pentan nicht ganz bis zur Trübung zugesetzt, worauf bald Krystallisation eintrat, die durch weiteren Pentan-Zusatz möglichst vervollständigt wurde. Die Krystalle wurden abgenutscht, mit Äther-Pentan, dann mit Pentan gewaschen. Es wurden 834 mg farbloser Krystallblättchen vom Smp. 180—184° erhalten. Aus den Mutterlaugen ließen sich noch 250 mg derselben Reinheit herausarbeiten. Aus dem Rest krystallisierten bei längerem Stehen noch tiefer schmel-

zende Gemische, die chromatographisch getrennt wurden (vgl. weiter unten). Die verbleibende amorphe Mutterlauge wurde verworfen. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther durch Einengen und Zusatz von Pentan umkrystallisiert. Die farblosen Krystallblättchen schmolzen dann bei 182—186° und wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

5,141 mg Subst. gaben 13,345 mg $CO_2$ und 3,780 mg $H_2O$
$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,11 H 8,30 %
Gef. „ 70,80 „ 8,23 %

Das U.V.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben. Die spezifische Drehung betrug:
$[\alpha]_D^{24} = -74{,}8° \pm 2°$ resp. $[\alpha]_{5461}^{24} = -89{,}7° \pm 3°$ (c = 1,471 in Aceton).

18,0 mg Subst. zu 1,2237 cm³; $l = 1$ dm;
$\alpha_D^{24} = -1{,}10° \pm 0{,}02°$; $\alpha_{5461}^{24} = -1{,}32° \pm 0{,}01°$

### 7-Keto-ätio-choladien-(3,5)-säure-methylester (IV).

#### a) Aus den Mutterlaugen des Oxydationsansatzes.

Alle bei der Gewinnung von (II) anfallenden, unscharf schmelzenden Krystallisate wurden in wenig Benzol gelöst, mit der vierfachen Menge Pentan versetzt und über eine mit Pentan bereitete Säule aus Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* filtriert. Für einen Teil Substanz wurden 30 Teile $Al_2O_3$ verwendet. Durch Nachwaschen mit Benzol-Pentan (1 : 4) und (2 : 3) ließ sich etwas unveränderter Ausgangsester (I) eluieren. Mit Benzol-Pentan (1 : 1) folgte dann langsam (10mal mit je 100 cm³ gewaschen) eine neue Substanz (IV). Mit reinem Benzol, rascher nach Zusatz von etwas Äther, ließ sich dann noch etwas (II) eluieren. Die neue Substanz (IV) wurde durch zweimaliges Umkrystallisieren der Rückstände der genannten Eluate aus Äther-Pentan als farblose Nadeln erhalten, die bei 197—199° schmolzen. Zur Analyse wurde nochmals aus reinem Äther umkrystallisiert und 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Der Schmelzpunkt war unverändert.

5,193 mg Subst. gaben 14,645 mg $CO_2$ und 3,960 mg $H_2O$
$C_{21}H_{28}O_3$ (328,43) Ber. C 76,80 H 8,59 %
Gef. „ 76,91 „ 8,53 %

Das Spektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben.

#### b) Aus (II) mit methylalkoholischer Salzsäure.

33 mg 7-Keto-3(β)-acetoxy-ätio-cholen-(5)-säure-methylester (II) wurden mit 4 cm³ n. methylalkoholischer Salzsäure 15 Minuten unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbte sich grün, wurde beim

Erkalten aber wieder gelb. Es wurde darauf im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in Äther gelöst und neutral gewaschen. Nach dem Eindampfen krystallisierte das Rohprodukt sofort und schmolz bei 180—191°. Da es noch stark gelb gefärbt war, wurde es in wenig Benzol gelöst, mit der fünffachen Menge Pentan verdünnt, über eine Säule von 1 g Aluminiumoxyd filtriert und mit Benzol-Pentan nachgewaschen. Die vereinigten Eluate wurden eingedampft und der Rückstand aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Es wurden fast farblose Nadeln erhalten, die nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem oben beschriebenen Produkt identisch waren.

### Gemisch der 3(β)-Acetoxy-7(α und β)-oxy-ätio-allocholansäure-methylester (V) (Va).

100 mg Platinoxyd wurden in 2 cm³ reinstem Eisessig vorhydriert. Dann wurden 200 mg 3(β)-Acetoxy-7-keto-ätio-cholen-(5)-säure-methylester (II) und 10 cm³ Eisessig zugegeben und bis zur Beendigung der Gasaufnahme in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 4 Stunden waren 24,1 cm³ aufgenommen, während 23,1 cm³ berechnet sind. Dann wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand krystallisierte und schmolz roh bei 118—133°.

### 3(β)-Acetoxy-7-keto-ätio-allo-cholansäure-methylester (VI).

28 mg des obigen Gemisches von (V) und (Va) wurden in 0,9 cm³ Eisessig gelöst, mit der Lösung von 16 mg Chromtrioxyd in 0,8 cm³ reinstem Eisessig versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° eingedampft, der Rückstand in Wasser und Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit wässriger Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeengt. Nach Zusatz von Pentan trat bald Krystallisation ein. Das Produkt wurde nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert und schmolz dann bei 176—179°. Es wurde zur Analyse 1 Stunde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

5,504 mg Subst. gaben 13,135 mg $CO_2$ und 4,000 mg $H_2O$

$C_{23}H_{34}O_5$ (390,5) Ber. C 70,74 H 8,78 %

Gef. „ 70,00 „ 8,86 %

### 3(β), 7(α)-Diacetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (VII).

500 mg des Gemisches von (V) und (Va) wurden in 6 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 4 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und

4 Stunden auf 70—80° erwärmt. Dann wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand in Äther gelöst. Die Ätherlösung wurde mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet. stark eingeengt, mit Pentan bis fast zur Trübung versetzt und gut verschlossen stehen gelassen. Nach mehrtägigem Stehen krystallisierte ein Teil der α-Form aus. Wenn man über Impfkrystalle verfügt, so beginnt die Abscheidung sofort Das auskrystallisierte Material schmolz bei 147—149°. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Es wurden farblose, teils farnwedelartig verwachsene Nadeln erhalten, die wie oben bei 147—149° schmolzen. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

4,986 mg Subst. gaben 12,670 mg $CO_2$ und 3,930 mg $H_2O$
$C_{25}H_{38}O_6$ (434,55) Ber. C 69,10 H 8,81 %
Gef. „ 69,30 „ 8,82 %

Eine weitere Menge desselben Materials wurde durch chromatographische Trennung der Mutterlauge erhalten (vgl. bei β-Form).

Die spezifische Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{24} = +\ 64{,}1° \pm 6°$ resp. $[\alpha]_{5461}^{24} = +\ 77{,}7° \pm 6°$ (c = 0,515 in Aceton).

6,3 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,2237 cm³; $l = 1$ dm;

$\alpha_D^{24} = +\ 0{,}33° \pm 0{,}02°$; $\alpha_{5461}^{24} = +\ 0{,}40° \pm 0{,}03°$

### 3(β), 7(β)-Diacetoxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (VIIa).

Sämtliche Mutterlaugen der reinen 7(α)-Form wurden eingedampft, der Rückstand (350 mg) in 2 cm³ absolutem Benzol gelöst und nach Zugabe von 8 cm³ Pentan über eine mit Pentan bereitete Säule von 10 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Es wurde zunächst mit 100 cm³ Pentan, dann noch dreimal mit je 100 cm³ Benzol-Pentan (1 : 4) nachgewaschen (Fraktionen 1—4). Hierauf wurde die Säule erschöpfend mit Benzol-Pentan (1 : 1) (Fraktionen 5—15), dann mit reinem Benzol (Fraktionen 16—22) und schließlich noch mit Äther (Fraktionen 23—30) durchgewaschen. Aus den Fraktionen 5—15 und 16—22 ließ sich leicht durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan noch eine reichliche Menge der oben beschriebenen 7(α)-Form gewinnen. Die mit Äther eluierten Anteile (Fraktion 23—30) gaben nur wenig, sehr unscharf schmelzende Gemische und wurden verworfen. Der Rückstand der Eluate 2—4 hingegen enthielt die 7(β)-Form und gab durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Pentan etwa 30 mg

farbloser Prismen, die bei 159—162° schmolzen. Die Mischprobe mit der 7(α)-Form gab eine deutliche Schmelzpunkt-Erniedrigung. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

4,687 mg Subst. gaben 11,915 mg $CO_2$ und 3,630 mg $H_2O$
$C_{25}H_{38}O_6$ (434,55) Ber. C 69,10 H 8,81 %
Gef. „ 69,33 „ 8,61 %

Die spezifische Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{24} = -3{,}1^0 \pm 1^0$ resp. $[\alpha]_{5461}^{24} = -2{,}30^0 \pm 1{,}5^0$ (c = 2,598 in Aceton).

26,3 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm;
$\alpha_D^{24} = -0{,}08^0 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{24} = -0{,}06^0 \pm 0{,}03^0$

Die Mutterlaugen der α- und β-Form, die noch Gemische der beiden enthielten, konnten für die Gewinnung von reinem 3,7-Diketo-ätio-cholansäure-methylester (X) verwendet werden.

### 3(β), 7(α)-Dioxy-ätio-allo-cholansäure (VIII).

420 mg des obigen 7(α)-Esters (VII) wurden mit der Lösung von 0,8 g Kaliumhydroxyd in 0,8 cm³ Wasser und 20 cm³ Methanol 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von etwas Wasser wurde das Methanol im Vakuum verdampft und der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung hinterließ jedoch fast keinen Rückstand, so daß die Verseifung vollständig war. Die alkalisch wässrige Lösung wurde tropfenweise mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Die Säure (VIII) fiel krystallin aus. Sie wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Sie schmolz bei 252—257° unter Zersetzung. Die Ausbeute war praktisch quantitativ.

Methylester (IX). 41 mg der rohen 7(α)-Säure (VIII) wurden in einer Spur Methanol heiß gelöst und nach dem Abkühlen auf — 10° mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen blieb. Dann wurde mit Äther in einen Scheidetrichter gespült, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingeengt. Nach Zusatz von Pentan trat Krystallisation ein, die durch weiteren Pentanzusatz vervollständigt wurde. Es wurden farblose, igelartige Nadelbüschel erhalten, die bei 194—197° schmolzen.

### 3(β), 7(α)-Diacetoxy-ätio-allo-cholansäure.

361 mg rohe 7(α)-Säure (VIII) wurden im Schliffkolben mit 5 cm³ absolutem Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde zur Zerstörung von Anhydriden 1,6 cm³ Wasser zugetropft und die Mischung nochmals 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde

im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde zunächst mit verdünnter Salzsäure ausgewaschen, dann wurden ihr die sauren Anteile mit eiskalter Sodalösung in Gegenwart von etwas Eis entzogen, wobei sich teilweise feste Natriumsalze abschieden. Die klare Ätherlösung wurde abgegossen und die Salze nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden nach nochmaligem Ausschütteln mit eiskalter Sodalösung noch mit etwas Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Sie hinterließen jedoch nur eine sehr kleine Menge neutrales Material, das verworfen wurde. Die festen Natriumsalze, die Sodaauszüge und die Waschwässer wurden sofort mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und die organische Säure mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Beim Stehen trat Krystallisation ein, die durch Zusatz von Pentan vervollständigt wurde. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert und 1 Stunde im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Die feinen farblosen Nadeln zeigten einen Smp. von 237—241°.

4,797 mg Subst. gaben 12,030 mg $CO_2$ und 3,680 mg $H_2O$
$C_{24}H_{36}O_6$ (420,53) Ber. C 68,54 H 8,63 %
Gef. „ 68,47 „ 8,59 %

### 3(β), 7(β)-Dioxy-ätio-allo-cholansäure-methylester (IXa).

30 mg des acetylierten 7(β)-Methylesters (VIIa) wurden mit 70 mg Kaliumhydroxyd, wie bei der α-Form beschrieben, verseift. Die erhaltene, freie 3(β), 7(β)-Dioxy-ätio-allo-cholansäure (VIIIa schmolz roh bei ca. 230°. Sie wurde gleich wie oben mit Diazomethan methyliert. Der Methylester wurde nach einmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan in farblosen Körnern (Würfeln) erhalten, die bei 224—229° schmolzen. Die Ausbeute betrug 20 mg. Er wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt oxydiert.

### 3,7-Diketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (X).

Aus 7(α)-Ester (IX). 18 mg 3(β), 7(α)-Dioxy-ätio-allocholansäure-methylester (IX) vom Smp. 194—197° wurden in 0,4 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 10 mg Chromtrioxyd in 0,5 cm³ Eisessig versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit Wasser und Äther getrennt, die Ätherlösung mit Schwefelsäure, Sodalösung

und Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingeengt. Nach Zusatz von Pentan trat Abscheidung von sternförmigen Krystallen ein, die bei 194—197° korr. schmolzen. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Das Produkt gibt mit dem gleich hoch schmelzenden Ausgangsmaterial eine deutliche Schmelzpunkts-Erniedrigung.

4,224 mg Subst. gaben 11,26 mg $CO_2$ und 3,3 mg $H_2O$
$C_{21}H_{30}O_4$ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73 %
Gef. „ 72,86 „ 8,77 %

Aus 7(β)-Ester (IXa). 18 mg 3(β), 7(β)-Dioxy-ätio-allocholansäure-methylester (IXa) vom Smp. 224—229° wurden, wie bei der α-Form beschrieben, oxydiert. Der erhaltene Diketoester (X) schmolz ebenfalls bei 194—197°, und die Mischprobe mit dem aus der 7(α)-Form erhaltenen Material gab keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Aus allen unreinen Anteilen (VII) und (VIIa) (212 mg) wurde analog durch Verseifung, Methylierung und Oxydation noch reiner Diketo-ester (X) gewonnen. Das Rohprodukt wurde chromatographisch über Aluminiumoxyd getrennt. Aus den mit Benzol-Pentan (1 : 1) sowie mit reinem Benzol eluierbaren Anteilen wurden 55 mg des Diketo-esters (X) vom Smp. 194—197° gewonnen.

### Ätio-allo-cholansäure (XI) aus 3,7-Diketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (X).

In einem 100 cm³ fassenden Rundkolben mit aufgeschliffenem Rückflußkühler wurden 3 g feine Zinkwolle mit 60 cm³ einer 5-prozentigen Quecksilber(II)-chloridlösung übergossen und 20 Minuten unter gelegentlichem Umschwenken stehen gelassen. Das Wasser wurde hierauf gut abgegossen und zum amalgamierten Zink 55 mg 3,7-Diketo-ätio-allo-cholansäure-methylester (X), 5,5 cm³ reiner Eisessig und 7 cm³ konz. Salzsäure zugegeben. Der Kolben wurde nun auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, während durch ein durch den Kühler geführtes, nicht ganz in die Flüssigkeit eintauchendes Rohr ein langsamer Strom von trockenem Salzsäuregas eingeleitet wurde. Nach 2 Stunden war das Zink verbraucht, und es wurden nochmals 2 g frisch amalgamierte Zinkspäne (gröberes Material als oben) zugegeben und von neuem 3 Stunden erhitzt. Schon ziemlich am Anfang begann die Abscheidung weißer Kryställchen, die auf der Oberfläche der Säure schwammen.

Nach der angegebenen Zeit wurde kurz evakuiert, die Lösung in einen Scheidetrichter übergegossen, und das Zink zunächst mit demselben Volumen Wasser, dann dreimal mit je 40 cm³ Pentan gut

ausgewaschen. Diese Auszüge wurden zum Ausschütteln der Hauptmenge verwendet. Die vereinigten Pentanauszüge wurden zunächst mehrmals mit etwas Wasser gewaschen, um das Zink völlig zu entfernen, dann mit starker Sodalösung kräftig durchgeschüttelt, wobei sich ein festes Natriumsalz abschied. Die Hauptmenge der Sodalösung konnte klar abgelassen werden. Dann wurde die Pentanlösung abgegossen; sie wurde nochmals mit etwas frischer Sodalösung analog behandelt. Die festen Abscheidungen wurden durch Schütteln mit Pentan nochmals gereinigt. Die vereinigten Pentanlösungen hinterließen aber beim Eindampfen nur eine Spur schmierigen Rückstand, der verworfen wurde. Die abgeschiedenen, noch nassen Natriumsalze wurden mit überschüssiger wässriger Salzsäure versetzt und dreimal mit je 20 $cm^3$ Pentan ausgeschüttelt. Die Pentanlösungen wurden mit etwas Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeengt, wobei rasch Krystallisation eintrat. Die Krystalle wurden mit etwas kaltem Pentan gewaschen und schmolzen bei 228—230°. Sie wurden nochmals aus wenig Eisessig umkrystallisiert, wobei 15 mg farbloser Blättchen resultierten, die denselben Schmelzpunkt wie oben zeigten. Eine Probe Ätio-allo-cholansäure aus 3-Keto-ätio-allocholansäure[9] sowie die Mischproben schmolzen genau gleich. Dagegen wurde mit Ätio-cholansäure eine starke Schmelzpunkts-Erniedrigung erhalten.

Methylester. 10 mg der reinen, aus (X) bereiteten Säure (XI) wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen wurde eingedampft, in Pentan gelöst, über 300 mg Aluminiumoxyd filtriert und so lange mit Pentan nachgewaschen, bis das Filtrat keinen Rückstand mehr hinterließ, wozu ca. 40 $cm^3$ nötig waren. Die vereinigten Eindampfrückstände des Filtrates wurden zweimal aus 0,5 $cm^3$ Methanol bei 0° umkrystallisiert. Es wurden farblose Nadeln erhalten, die bei 143—144° schmolzen. Aus feuchtem Methanol wurden gelegentlich Blättchen erhalten, die aber denselben Schmelzpunkt zeigten. *R. Tschesche*[11] gibt den Smp. 140—142° an, während Ätio-cholansäure-methylester[12] schon bei 99° schmilzt.

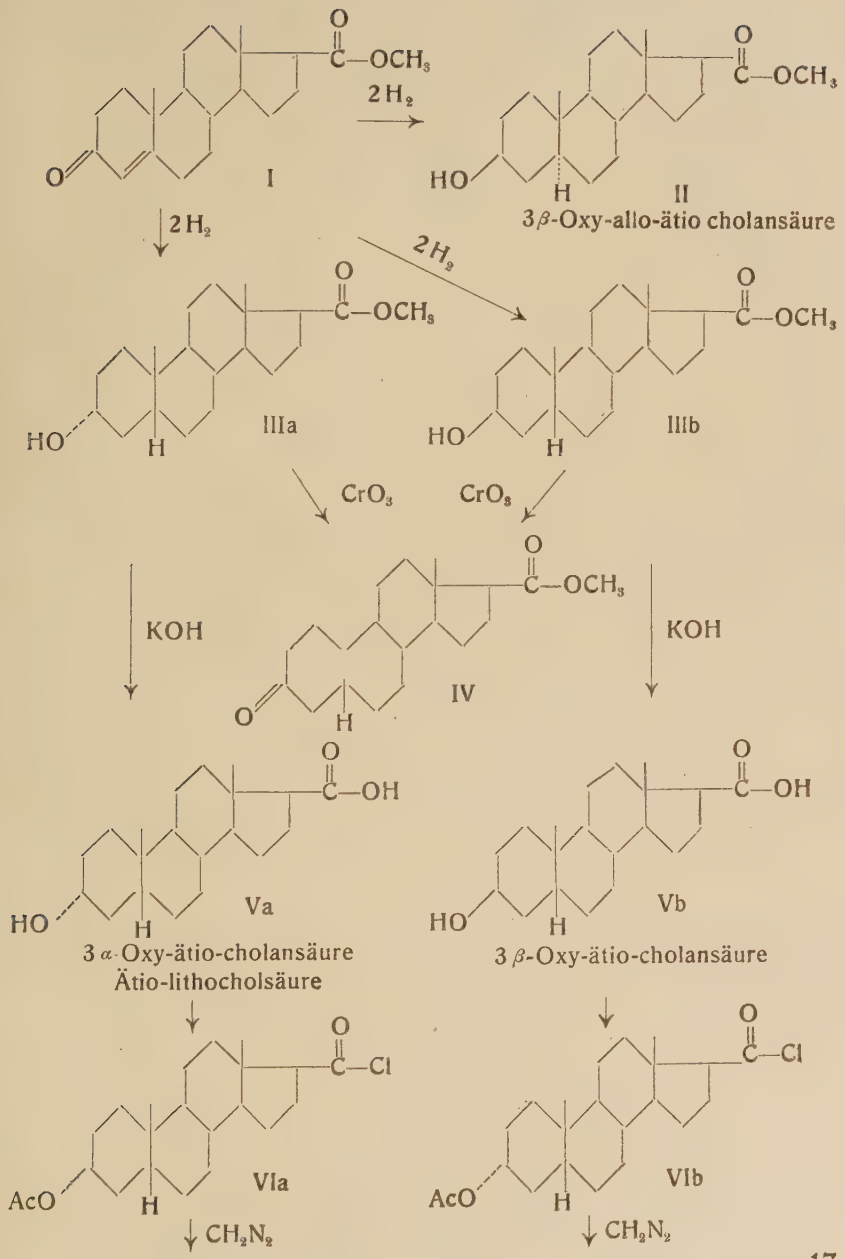
Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. *A. Schoeller,* Berlin, ausgeführt.

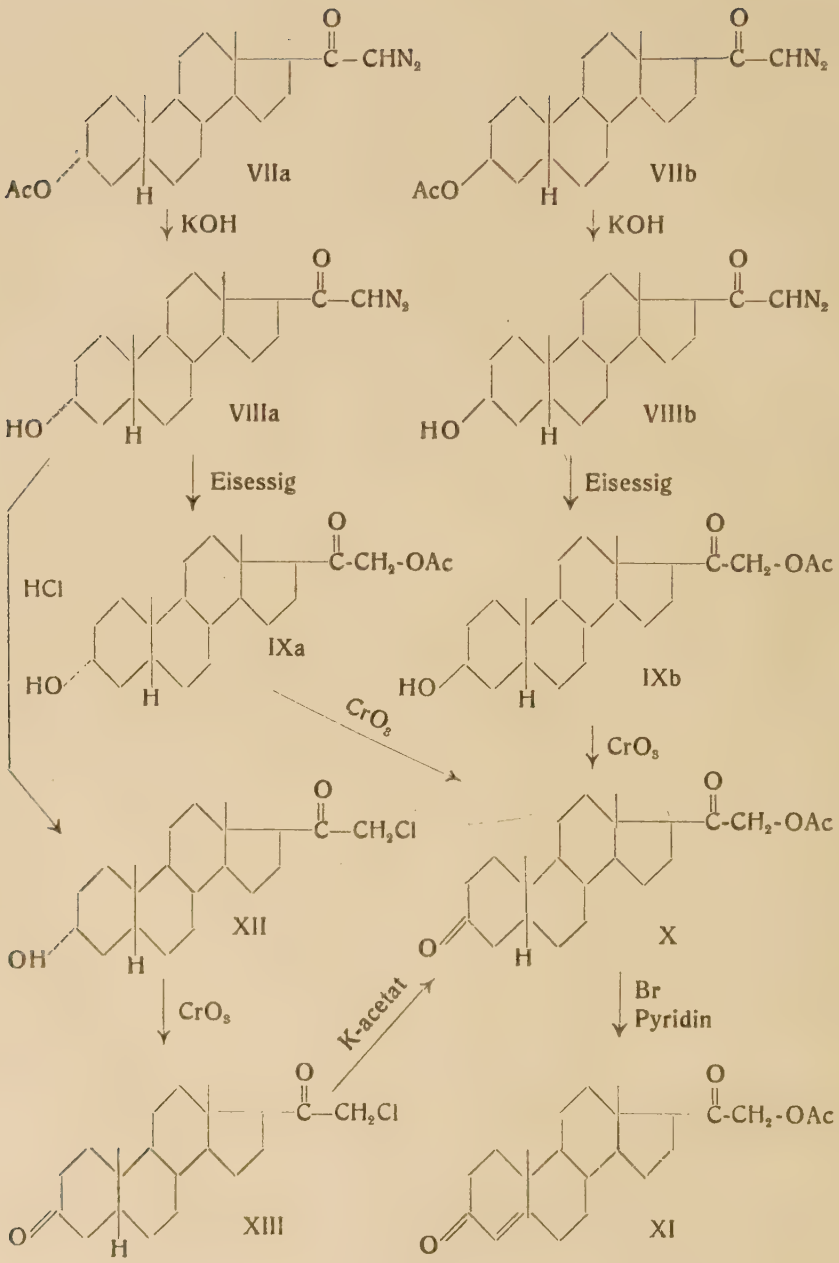
[11] B. **68**, 7 (1935).
[12] *H. Wieland, O. Schlichting, R. Jacobi,* Z. physiol. Ch. 161. 80 (1926).

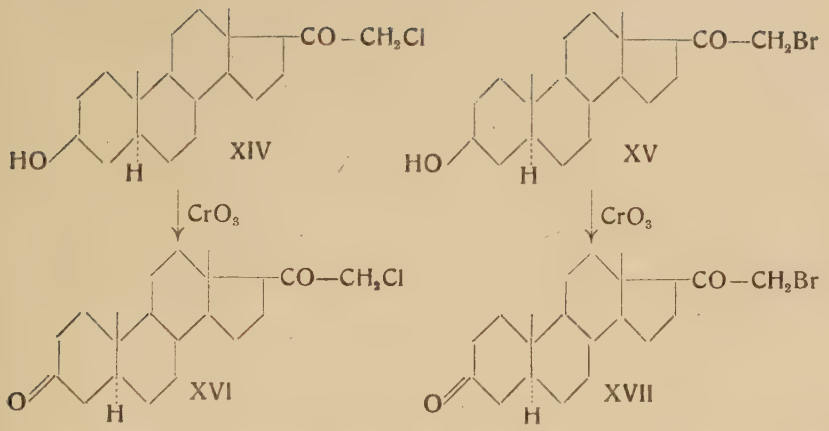
## Desoxy-corticosteron und andere Pregnanderivate aus Ätio-lithocholsäure und 3 β-Oxy-ätio-cholansäure.

Für Vergleichszwecke wurde eine Reihe von in 21-Stellung substituierten Pregnanderivaten benötigt, die aus Ätio-lithocholsäure (Va) nach der früher in analogen Fällen benützten Methodik[1,2] hergestellt wurden. Die benötigte Ätio-lithocholsäure wurde durch katalytische Reduktion von 3-Keto-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (I) bereitet. Die Reduktion dieses Esters ist bereits früher beschrieben worden[3]. Sie wurde damals in zwei Stufen durchgeführt, zunächst in Methanol mit Palladium, wobei ein Gemisch der Methylester von 3-Keto-ätio-cholansäure und 3-Keto-allo-ätio-cholansäure entstand, die durch weitere Reduktion mit Platinoxyd in Methanol unter Zusatz von Eisessig zur Hauptsache Ätio-lithocholsäure-methylester (IIIa) und 3 β-Oxy-allo-ätio-cholansäure-methylester (II) lieferten, die mit Hilfe von Digitonin getrennt wurden. Wir haben jetzt die Reduktion von (I) direkt mit Platinoxyd in Eisessig durchgeführt. Es entstand dabei wiederum ein Gemisch von Estern, das aber nur sehr geringe Mengen von Allo-ester (II) enthielt. Die Trennung mit Digitonin gab nämlich: aus dem nicht fällbaren Anteil wieder Ätio-lithocholsäure-methylester (IIIa) und aus dem fällbaren Anteil den bisher noch nicht beschriebenen 3 β-Oxy-ätio-cholansäure-methylester (IIIb). Als Nebenprodukt wurde aus den Mutterlaugen von (IIIa) etwas Ätio-cholansäure-methylester isoliert, der also durch vollständige Entfernung des 3-ständigen Sauerstoffatoms entstanden war. Die Konfiguration des Esters (IIIb) ergibt sich daraus, daß er durch Oxydation mit Chromsäure in den gleichen 3-Keto-ätio-cholansäure-methylester (IV) übergeht, der aus (IIIa) entsteht[3] und deutlich von dem entsprechenden 3-Keto-allo-ester[3] verschieden ist. Da die 3 α-Oxy-allo-ätio-cholansäure bereits früher von *Dalmer* und Mitarbeitern[4] hergestellt wurde, sind jetzt alle vier stereoisomeren 3-Oxy-ätio-cholan- und -allo-cholansäuren bekannt.

[1] *M. Steiger, T. Reichstein,* Helv. **20,** 1164 (1937).
[2] *T. Reichstein, J. von Euw,* Helv. **22,** 1209 (1939).
[3] *M. Steiger, T. Reichstein,* Helv. **20,** 1040 (1937).
[4] *O. Dalmer, F. v. Werder, H. Honigmann, R. Heyns,* B. **68,** 1814 (1935).


O
C—OCH3
2 H2
O
HO
H
I
II
3β-Oxy-allo-ätio cholansäure
2 H2
2 H2
IIIa
IIIb
CrO3
CrO3
KOH
KOH
IV
C—OH
Va
Vb
3 α-Oxy-ätio-cholansäure
Ätio-lithocholsäure
3 β-Oxy-ätio-cholansäure
C—Cl
AcO
VIa
VIb
CH2N2
CH2N2


VIIa
VIIb
KOH
KOH
VIIIa
VIIIb
Eisessig
Eisessig
HCl
IXa
IXb
CrO3
CrO3
XII
X
CrO3
K-acetat
Br
Pyridin
XIII
XI




Die aus IIIa durch Verseifung erhaltene Ätio-lithocholsäure (Va) wurde über das acetylierte Chlorid (VIa) in die Diazo-ketone (VIIa) und (VIIIa) übergeführt. Letzteres lieferte mit Chlorwasserstoff das 21-Chlor-pregnan-ol-(3 α)-on-(20) (XII) und dieses weiter mit Chromsäure das 21-Chlor-pregnan-dion-(3,20) (XIII). Mit Eisessig wurde aus (VIIIa) das 21-Acetoxy-pregnan-ol-(3 α)-on-(20) (IXa) und daraus mit Chromsäure das 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X) erhalten. Dieser Stoff kann auch aus dem 21-Chlor-pregnan-dion-(3,20) (XIII) durch Erhitzen mit Kaliumacetat in Eisessig gewonnen werden. Durch Bromierung und Abspaltung von Bromwasserstoff[5] mit Pyridin läßt er sich in Desoxy-corticosteron-acetat überführen.

Eine ähnliche Reihe von Umsetzungsprodukten wurde ausgehend von der 3 β-Oxy-ätio-cholansäure (Vb) bereitet. Auch durch Oxydation von (IXb) mit Chromsäure wurde erwartungsgemäß 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X) erhalten. Schließlich wurden noch die vier 21-Halogen-ketone (XIV), (XV), (XVI), (XVII) der Allo-Reihe hergestellt.

## Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Koflerblock bestimmt und korrigiert. (Fehlergrenze ± 2°.)

### Ätio-lithocholsäure-methylester (IIIa) und 3β-Oxy-ätio-cholansäure-methylester (IIIb) aus 3-Keto-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (I).

750 mg 3-Keto-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (I)[1] wurden in 25 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 100 mg Platinoxyd versetzt

[5] Methode vgl. *A. Butenandt, A. Wolff*, B. **68**, 2091 (1935) und frühere Arbeiten.

und bei 20° in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 16 Stunden war etwas mehr als die theoretische Menge (berechnet 101 cm³; verbraucht nach Abzug der für das Platinoxyd berechneten Menge 112 cm³) Wasserstoff aufgenommen, und die Hydrierung stand still. Es wurde filtriert, das Platin mit etwas Methanol und Wasser gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft und gut getrocknet. Der Rückstand wurde in 10 cm³ heißem Methanol gelöst und mit der Lösung von 3 g Digitonin in 140 cm³ heißem Methanol, dann mit 30 cm³ Wasser versetzt, wobei eine starke, etwas schleimige Fällung entstand. Diese wurde nach dem Abkühlen auf einer großen Nutsche abgesaugt und dreimal mit je 18 cm³ 80-proz. Methanol, dann fünfmal mit reichlichen Mengen Äther gewaschen.

Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand zehnmal gründlich mit Äther ausgekocht. Die Ätherlösungen wurden neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan den Ätio-lithocholsäure-methylester (IIIa) vom Smp. 142—144°. Die Mutterlaugen wurden über Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographiert. Die ersten, mit Benzol-Pentan erhaltenen Eluate gaben einen Stoff, der aus Methanol in Blättchen vom Smp. 97—100° krystallisierte und mit dem gleich schmelzenden Ätio-cholansäure-methylester keine Schmelzpunkt-Erniedrigung gab. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 75° getrocknet.

5,193 mg Subst. gaben 15,08 mg $CO_2$ und 4,99 mg $H_2O$
$C_{21}H_{34}O_2$ (318,48) Ber. C 79,19 H 10,76 %
Gef. „ 79,20 „ 10,75 %

Die weiter mit Benzol und Benzol-Äther erhaltenen Eluate gaben noch etwas Ätio-lithocholsäure-methylester sowie unscharf schmelzende Produkte, die nicht weiter untersucht wurden.

Der in Äther unlösliche Teil des eingedampften Filtrats von der Digitoninfällung bestand zur Hauptsache aus überschüssigem Digitonin, enthielt aber noch merkliche Mengen von Ester. Er wurde in möglichst wenig heißem Pyridin gelöst und mit der zehnfachen Menge Äther gefällt. Das ausgefällte Digitonin wurde nochmals analog umgefällt. Die vereinigten Pyridin-Ätherlösungen wurden bis zur völligen Entfernung des Pyridins mit wässriger Salzsäure, dann noch mit Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der unscharf schmelzende Rückstand wurde mit analogen Fraktionen weiterer Ansätze vereinigt und einer nochmaligen Trennung mit Digitonin unterworfen.

Das auf der Nutsche befindliche reine Digitonid wurde endlich

ebenfalls mit Pyridin und Äther gespalten. Die neutral gewaschene und getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und lieferte ca. 400 mg Rückstand, der den rohen 3β-Oxy-ätio-cholansäure-methylester (IIIb) darstellte. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden farblose Nadelbüschel erhalten, die bei 133—135° schmolzen, aber möglicherweise noch eine kleine Menge Allo-ester (II) enthielten.

Die spezifische Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{15} = +57{,}2° \pm 4°$; $[\alpha]_{5461}^{15} = +68{,}2° \pm 3°$ (c = 0,997 in Aceton).

12,2 mg Subst. zu 1,2237 cm³; $l = 1$ dm;

$\alpha_D^{15} = +0{,}57° \pm 0{,}04°$; $\alpha_{5461}^{15} = +0{,}68° \pm 0{,}02°$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

5,128 mg Subst. gaben 14,165 mg $CO_2$ und 4,730 mg $H_2O$

$C_{21}H_{34}O_3$ (334,48) Ber. C 75,41 H 10,25 %

Gef. „ 75,34 „ 10,32 %

Acetylderivat. 360 mg des nicht ganz reinen Oxy-esters (IIIb) vom Smp. 128—134° wurden mit 2,5 cm³ Essigsäure-anhydrid und 5 cm³ absolutem Pyridin 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet, auf ein ganz kleines Volumen eingedampft und mit Pentan versetzt. Der acetylierte Ester krystallisierte in Nadeln vom Smp. 122—124°. Zur Analyse wurde aus wenig Methanol umkrystallisiert. Es wurden Blättchen vom Smp. 125—126° erhalten.

Die spezifische Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{15} = +54° \pm 3°$; $[\alpha]_{5461}^{15} = +63{,}9° \pm 5°$ (c = 1,611 in Aceton).

16,1 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm;

$\alpha_D^{15} = +0{,}87° \pm 0{,}03°$; $\alpha_{5461}^{15} = +1{,}03° \pm 0{,}05°$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

4,260 mg Subst. gaben 11,455 mg $CO_2$ und 3,66 mg $H_2O$

$C_{23}H_{36}O_4$ (376,52) Ber. C 73,37 H 9,64 %

Gef. „ 73,39 „ 9,62 %

Aus den Mutterlaugen konnte reines Material noch nach Chromatographierung erhalten werden. Es traten dabei auch höher schmelzende Anteile auf, die verworfen wurden.

Oxydation zu 3-Keto-ätio-cholansäure-methylester (IV). 20 mg 3β-Oxy-ätio-cholansäure-methylester (IIIb)

wurden mit 0,94 cm³ einer 1-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 9,4 mg $CrO_3$) vermischt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Pentan versetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle schmolzen bei 145—147° und waren nach Mischprobe identisch mit dem früher[3] aus Ätiolitocholsäure-methylester (IIIa) bereiteten 3-Keto-ätio-cholansäure-methylester.

3β-Oxy-ätio-cholansäure (Vb).

Zur völligen Verseifung des Methylesters (IIIb) sind wie beim Ätio-lithocholsäure-methylester relativ energische Bedingungen anzuwenden. 550 mg Methylester (IIIb) wurden mit der Lösung von 1,1 g Kaliumhydroxyd in 1 cm³ Wasser und 25 cm³ Methanol 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wurde etwas Wasser zugegeben und im Vakuum von Methanol befreit. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und durch Ausschütteln mit Äther von kleinen Mengen neutraler Produkte befreit. Hierauf wurde mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und die ausfallende Säure in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Es wurden morgenstern-artige Drusen erhalten, die sich beim Erhitzen gegen 200° in kleine Körner verwandelten, die bei 220—225° korr. schmolzen.

3β-Acetoxy-ätio-cholansäure. 680 mg Oxysäure (Vb) wurden mit 9 cm³ Essigsäure-anhydrid und 11 cm³ absolutem Pyridin 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und hierauf 20 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Zur Zerstörung von Anhydriden wurde dann vorsichtig mit 3 cm³ Wasser versetzt und 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst und zunächst mit verdünnter Salzsäure ausgewaschen. Anschließend wurde die Ätherlösung so oft mit kleinen Portionen eisgekühlter Sodalösung ausgeschüttelt, bis sich beim Ansäuern dieser Auszüge nichts mehr ausschied. Die vereinigten, angesäuerten Sodaauszüge wurden mit Äther ausgeschüttelt, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden mit Äther-Pentan gewaschen. Sie schmolzen bei 162—174°. Durch einmaliges Umkrystallisieren wurde der Schmelzpunkt nicht geändert. Das Produkt wurde direkt weiter verarbeitet.

21-Diazo-pregnan-ol-(3α)-on-(20)-acetat (VIIa).

695 mg Acetyl-ätio-lithocholsäure[6,3] wurden in 2 cm³ reinstem Thionylchlorid gelöst, 16 Stunden bei 0°, dann noch 2 Stunden bei 20° stehen gelassen und hierauf im Vakuum unter Feuchtigkeitsausschluß vollständig zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde in 7 cm³ absolutem Benzol gelöst und in die aus 5 g Nitroso-methylharnstoff bereitete und durch nochmaliges Destillieren über festem Kaliumhydroxyd getrocknete Lösung von Diazomethan in etwa 100 cm³ absolutem Äther bei — 15° eingetragen. Die Mischung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß zunächst 1 Stunde bei 0°, dann noch 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde zunächst auf dem Wasserbad stark eingeengt und zum Schluß im Vakuum ganz getrocknet. Der gelbe, krystallisierte Rückstand zeigte einen Schmelzpunkt von 76—84° (Zers.).

21-Diazo-pregnan-ol-(3α)-on-(20) (VIIIa).

Das obige Rohprodukt wurde mit der Lösung von 510 mg Kaliumhydroxyd in 0,5 cm³ Wasser und 30 cm³ Methanol vermischt und 6 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser versetzt, im Vakuum von Methanol befreit und mit viel Äther ausgeschüttelt, wobei flockige Verunreinigungen ungelöst blieben. Die ätherische Lösung wurde gut mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeengt. Nach Beginn der Krystallisation wurde ganz getrocknet. Das Rohprodukt wog etwa 500 mg und schmolz bei 174—178° unter Zersetzung.

Pregnan-diol-(3α,21)-on-(20)-mono-acetat-(21) (IXa).

180 mg 21-Diazo-pregnan-ol-(3α)-on-(20) (VIIIa) vom Smp. 174—178° unter Zersetzung wurden in 1,8 cm³ reinstem, wasserfreiem Eisessig auf 95° erhitzt. Nach 25 Minuten waren etwa 19 cm³ Gas abgespalten und die Reaktion beendet. Die hellbraune Lösung wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand (200 mg) in 10 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 40 cm³ Pentan versetzt und über eine mit Pentan bereitete Säule von 6 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* filtriert und nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Mit Benzol-Pentan wurde zunächst etwas öliges Material heruntergewaschen. Die mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate krystallisierten aus Äther-Pentan in sternförmig gruppierten Nadeln vom Smp. 173—178°. Alle krystallisierten Teile wurden im Molekularkolben bei 0,01 mm und 190 bis

[6] *J. Sawlewicz, T. Reichstein,* Helv. **20**, 949 (1937).

200° Badtemperatur sublimiert und hierauf aus wenig Aceton umkrystallisiert. Es wurden farblose Stäbchen erhalten, die nach dem Waschen mit Äther-Pentan bei 179,5—181° schmolzen. Die Ausbeute betrug 57 mg reinstes Produkt und 81 mg von etwas niedrigerem Schmelzpunkt.

Die spezifische Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{18} = +\ 109{,}4° \pm 2°$; $[\alpha]_{5461}^{18} = +\ 136{,}1° \pm 2°$; (c = 2,226 in Chloroform).

22,2 mg ± 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm;

$\alpha_D^{18} = +\ 2{,}38° \pm 0{,}02°$; $\alpha_{5461}^{18} = +\ 3{,}03° \pm 0{,}02°$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

4,796 mg Subst. gaben 12,91 mg $CO_2$ und 4,11 mg $H_2O$

$C_{23}H_{36}O_4$ (376,52) Ber. C 73,37 H 9,64 %

Gef. „ 73,41 „ 9,59 %

## 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X).

81 mg nicht ganz reines Pregnan-diol-(3α,21)-on-(20)-monoacetat-(21) (IXa) vom Smp. 173—178° wurden in 1,5 cm³ Eisessig gelöst und mit 1,5 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 30 mg $CrO_3$) versetzt. Nach 15stündigem Stehen bei 20° wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur stark eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Benzol-Äther ausgeschüttelt. Die Benzol-Ätherlösung wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 80 mg krystallisiertes Rohprodukt vom Smp. 116—148°, die über 2,5 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt wurden. Das Diketon wird schon mit absolutem Benzol von der Säule abgelöst. Die entsprechenden Eluate wurden nach dem Eindampfen aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Sie schmolzen bei 149—151°. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther durch Einengen umkrystallisiert und die farblosen Stäbchen mit Pentan gewaschen. Sie schmolzen bei 150—151° und wurden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

Die spezifische Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{17} = +\ 109{,}0° \pm 4°$; $[\alpha]_{5461}^{17} = +\ 130{,}4° \pm 4°$; (c = 0,5140 in Aceton).

5,202 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm;

$\alpha_D^{17} = +\ 0{,}56° \pm 0{,}02°$; $\alpha_{5461}^{17} = +\ 0{,}67° \pm 0{,}02°$.

4,243 mg Subst. gaben 11,475 mg $CO_2$ und 3,48 mg $H_2O$

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15 %

Gef. „ 73,81 „ 9,18 %

### 21-Chlor-pregnan-ol-(3α)-on-(20) (XII).

300 mg rohes 21-Diazo-pregnan-ol-(3α)-on-(20) (VIIIa) wurden in 5 cm³ absolutem Äther aufgeschwemmt und mit der Lösung von 3 g trockenem Chlorwasserstoffgas in 30 cm³ absolutem Äther versetzt, wobei lebhafte Gasentwicklung zu bemerken war. Nach 10 Minuten wurde mit etwas mehr Äther verdünnt, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 313 mg und wurde über eine Säule von 9,5 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Aus den mit Benzol und Benzol-Äther erhaltenen Eluaten wurden 120 mg Krystalle erhalten, die bei 95—100° schmolzen. Sie wurden direkt zur Oxydation verwendet.

### 21-Chlor-pregnan-dion-(3,20) (XIII).

109 mg des obigen, unscharf schmelzenden 21-Chlor-pregnan-ol-(3α)-on-(20) (XII) wurden in 3 cm³ Eisessig mit 42 mg Chromtrioxyd 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab ein Neutralprodukt, das roh bei 172—183° schmolz. Es wurde zuerst aus Benzol-Pentan, dann einmal aus wenig absolutem Alkohol umkrystallisiert, wonach der Schmelzpunkt bei 185—189° lag. Es wurden 33 mg dieser Krystalle sowie 57 mg etwas weniger reinen Materials erhalten. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,977 mg Subst. gaben 10,475 mg $CO_2$ und 3,16 mg $H_2O$
$C_{21}H_{31}O_2Cl$ (350,92) Ber. C 71,87 H 8,91 %
Gef. „ 71,81 „ 8,89 %

### 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X) aus 21-Chlor-pregnan-dion-(3,20) (XIII).

57 mg 21-Chlor-pregnan-dion-(3,20) (XIII) vom Smp. 172—183° (aus Mutterlauge) wurden mit 70 mg wasserfreiem Kaliumacetat und 0,7 cm³ reinstem Eisessig 3½ Stunden unter Rückfluß gekocht, (Ölbadtemperatur 150°). Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 60 mg, er wurde über 1,7 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Die ersten Fraktionen enthielten etwas unverändertes Ausgangsmaterial, die folgenden gaben nach Umkrystallisieren aus Äther durch Einengen farblose Krystalle vom Smp. 148—150°, die sich nach Mischprobe mit dem oben beschriebenen 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X) identisch erwiesen.

### Desoxy-corticosteron-acetat (XI) aus 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X).

56 mg 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X) vom Smp. 150—151° wurden in 0,75 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit 1,0 cm³ einer normalen Brom-Eisessiglösung (bereitet aus 50 mm³ Brom + 2 cm³ Eisessig) versetzt. Nach einigem Stehen trat plötzliche Entfärbung ein. Es wurde hierauf im Vakuum bei 25° Badtemperatur eingedampft und der Rückstand mit wenig absolutem Äther versetzt, wobei Krystallisation eintrat. Die Krystalle wurden mit etwas Äther gewaschen und schmolzen bei 165—172° unter Zersetzung. Sie wurden hierauf wieder mit der Mutterlauge vereinigt und das Ganze nach Eintrocknen im Vakuum mit 2 cm³ absolutem Pyridin 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 50 mg hellbraunes Neutralprodukt erhalten, die über 1,5 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt wurden. Aus den mit Benzol erhaltenen Eluaten wurden durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 6 mg farblose Nadeln vom Smp. 154—158° erhalten, die sich nach Mischprobe mit Desoxy-corticosteron-acetat (XI) als identisch erwiesen.

### 21-Diazo-pregnan-ol-(3β)-on-(20) (VIIIb).

443 mg nicht ganz reine 3β-Acetoxy-ätio-cholansäure vom Smp. 162—174° wurden in 2,3 cm³ reinstem Thionylchlorid gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß 40 Stunden bei 0° stehen gelassen. Weiter wurde wie bei dem 3α-Isomeren verfahren. Das Acetylsäurechlorid (VIb) zeigte roh einen Schmelzpunkt von 103—147°. Das rohe 21-Diazo-pregnan-ol-(3β)-on-(20)-acetat (VIIb) krystallisierte nicht. Das daraus durch alkalische Verseifung erhaltene 21-Diazo-pregnan-ol-(3β)-on-(20) (VIIIb) krystallisierte langsam und schmolz roh bei 128—132° unter Zersetzung.

### 21-Acetoxy-pregnan-ol-(3β)-on(20) (IXb).

74 mg 21-Diazo-pregnan-ol-(3β)-on-(20) (VIIIb) wurden zur Trocknung in wenig absolutem Benzol gelöst und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 0,75 cm³ reinstem wasserfreiem Eisessig 25 Minuten auf 95° erwärmt, worauf die Gasabspaltung beendet war. Beim Eindampfen der Lösung im Vakuum wurden 80 mg hellbraunes Rohprodukt erhalten, die über 2,3 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt wurden. Die mit Benzol erhaltenen Eluate krystallisierten aus Äther-Pentan und schmolzen bei 119—123°. In manchen Fällen konnte auch ein

zweiter Schmelzpunkt bei 136—138° beobachtet werden. Zur Analyse wurden nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert, wodurch der Schmelzpunkt sich nicht veränderte. Unmittelbar vor der Verbrennung wurde im Hochvakuum bei 85° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

4,863 mg Subst. verloren 0,101 mg $H_2O$ = 2,08 %
4,762 mg getrocknete Subst. gaben 12,785 mg $CO_2$ und 4,11 mg $H_2O$
$C_{23}H_{36}O_4$ (376,52) Ber. C 73,37 H 9,64 %
Gef. „ 73,22 „ 9,67 %
Das Halbhydrat $C_{23}H_{36}O_4 \cdot {}^1/_2H_2O$ würde 2,43 % $H_2O$ enthalten.

Oxydation. Eine Probe des Stoffes wurde, wie beim 3α-Isomeren beschrieben, mit Chromsäure oxydiert und gab das oben erwähnte 21-Acetoxy-pregnan-dion-(3,20) (X) (Mischprobe).

### 21-Chlor-allo-pregnan-ol-(3β)-on-(20) (XIV).

700 mg rohes 21-Diazo-allo-pregnan-ol-(3β)-on-(20)[2] wurden in 15 cm³ absolutem Äther aufgeschwemmt und mit der Lösung von 2,5 g trockenem Chlorwasserstoffgas in 14 cm³ absolutem Äther versetzt, wobei lebhafte Gasentwicklung eintrat. Nach 10 Minuten wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über 30 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen wurden aus Benzol-Äther umkrystallisiert und gaben 475 mg farbloser Krystalle vom Smp. 157—159° korr.

### 21-Chlor-allo-pregnan-dion-(3,20) (XVI).

226 mg 21-Chlor-allo-pregnan-ol-(3β)-on-(20) (XIV) wurden in 3,2 cm³ reinem Eisessig gelöst, mit 3,2 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 64 mg $CrO_3$) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur eingedampft, mit Wasser verdünnt und mit Benzol und Äther ausgeschüttelt. Die Benzol-Äther-Lösung wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Der Smp. war 186—194° korr. und wurde auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren nicht besser. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 95° im Hochvakuum getrocknet.

4,694 mg Subst. gaben 12,375 mg $CO_2$ und 3,85 mg $H_2O$
$C_{21}H_{31}O_2Cl$ (350,92) Ber. C 71,87 H 8,91 %
Gef. „ 71,90 „ 9,12 %

21-Brom-allo-pregnan-ol-(3β)-on-(20) (XV).

700 mg rohes 21-Diazo-allo-pregnan-ol-(3 β)-on-(20)[2] wurden in 15 cm³ absolutem Äther aufgeschwemmt und mit der Lösung von 2,75 g trockenem Bromwasserstoff in 10 cm³ absolutem Äther versetzt, worauf sofort starke Gasentwicklung eintrat. Es wurde wie beim Chlorderivat (XIV) weiter verfahren. Die so erhaltenen 825 mg Rohprodukt wurden über 25 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Die mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate wurden aus Aceton-Äther umkrystallisiert und gaben farblose Stäbchen vom Smp. 144—145° Ausbeute ca. 500 mg.

21-Brom-allo-pregnan-dion-(3,20) (XVII).

305 mg nicht ganz reines 21-Brom-allo-pregnan-ol-(3β)-on-(20) (XV) wurden mit 150 mg Chromtrioxyd in 15 cm³ Eisessig, wie beim Chlorderivat beschrieben, oxydiert. Das neutrale Oxydationsprodukt wurde aus Aceton, dann aus wenig Benzol umkrystallisiert und mit Äther gewaschen. Die farblosen Krystalle schmolzen bei 177—179°. Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

5,140 mg Subst. gaben 12,025 mg $CO_2$ und 3,68 mg $H_2O$
$C_{21}H_{31}O_2Br$ (395,38) Ber. C 63,79 H 7,90 %
Gef. „ 63,81 „ 8,01 %

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. *A. Schoeller,* Berlin, ausgeführt.

## Nachweis der Lage der Doppelbindung im Corticosteron.

Für Corticosteron ist heute die Formel (I) allgemein anerkannt. Bewiesen ist darin das Kohlenstoffskelett, und zwar durch Überführung in Allo-pregnan (II)[1], ferner die Anordnung und Funktion der zwei Sauerstoffatome in der Seitenkette[2]. Nicht bewiesen ist bisher die Lage der beiden anderen Sauerstoffatome, sowie diejenige der Doppelbindung. Die Formulierung (I) stützt sich in dieser Beziehung hauptsächlich auf Analogieschlüsse[3]. In dieser Arbeit wird ein erster chemischer Beweis dafür erbracht, daß die zweite Keto-Gruppe sich wirklich in 3-Stellung und die benachbarte Doppelbindung in 4-Stellung befindet.

Zu diesem Zwecke wurde (I) durch Oxydation mit Chromsäure und anschließende Veresterung mit Diazomethan in den bekannten[4] Methylester (III) der Diketo-ätio-cholensäure übergeführt. Die letztere ist auch leicht aus Dehydro-corticosteron mit Chromsäure oder besser mit Perjodsäure zu gewinnen[5]. Der Ester (III) wurde nun mit Ozon abgebaut, wobei neben wenig Neutralstoffen der Monomethylester einer Dicarbonsäure erhalten wurde, dessen Analysenwerte mit der erbrachten Formel (IV) übereinstimmen. Dieser Methylester wurde einer *Clemmensen*-Reduktion unterworfen, wobei ein Gemisch von Säuren entstand. Um daraus die gesuchte Dicarbonsäure (V) zu isolieren, wurde das Säuregemisch über das Chlorid ins Anilid übergeführt und dieses chromatographisch gereinigt. Es ließ sich auf diese Weise in geringer Menge das reine Anilid (VI) isolieren. Dasselbe Anilid wurde nämlich erhalten, als 3-Keto-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (VII)[6], dessen Konstitution feststeht, einem analogen Abbau unterworfen wurde. Die

[1] *M. Steiger, T. Reichstein,* Helv. **21**, 161 (1938).

[2] *H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall,* J. Biol. Chem. **120**, 719 (1937) u. a. *T. Reichstein,* Helv. **20**, 953 (1937).

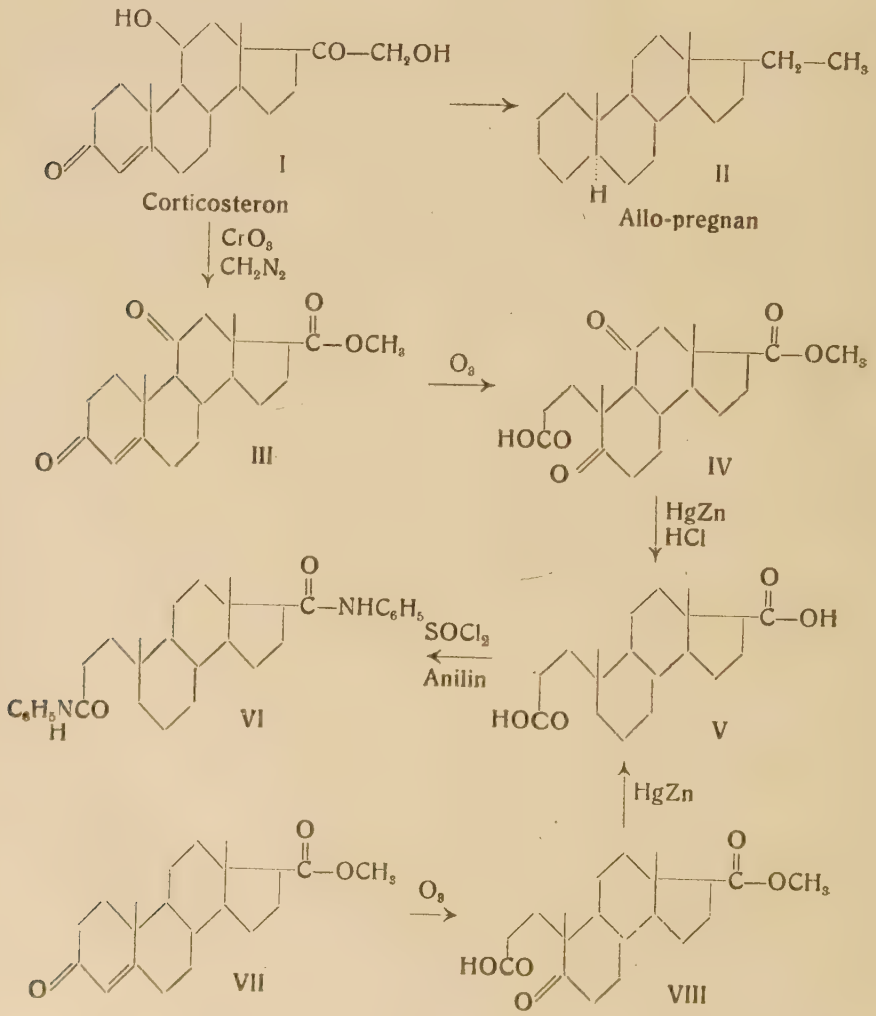
[3] Vgl. die Zusammenstellungen: *H. L. Mason,* Endocrinology **25**, 405 (1939); *T. Reichstein,* Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden (herausgegeben von *E. Abderhalden)* Abt. V. Teil 3 B. 1367 (1938).

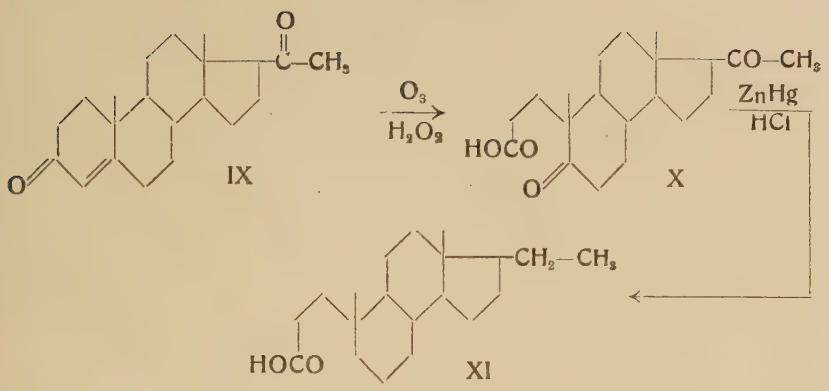
[4] T. *Reichstein,* Helv. **20**, 953 (1937).

[5] *H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall,* J. Biol. Chem. **120**, 719 (1937) u. a.

[6] *M. Steiger, T. Reichstein,* Helv. **20**, 1040 (1937).

Spaltung mit Ozon lieferte auch hier zunächst einen sauren Methylester (VIII), der durch Reduktion nach *Clemmensen* die Dicarbonsäure (V) ergab. In diesem Fall wurde die Dicarbonsäure (V) leicht in reiner Form und in brauchbarer Ausbeute erhalten. Ihr Dianilid war mit dem aus Corticosteron erhaltenen nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch.






Der hier beschriebene Konstitutionsbeweis ist mit einer gewissen Unsicherheit behaftet wegen der sehr schlechten Ausbeute bei der Überführung von (IV) in (VI). Dies ist zwar verständlich, da durch die Nachbarschaft der 11-ständigen Keto-Gruppe zu dem Asymmetriezentrum an $C_9$ die Bildung von zwei stereoisomeren Säuren möglich ist. Auch in früheren Fällen[1] wurde beobachtet, daß bei der *Clemmensen*-Reduktion von Säuren mit einer Keto-Gruppe in 11-Stellung sehr schlechte Ausbeuten resultieren. Der Einwand, daß die am Schluß isolierte kleine Menge von (VI) gar nicht dem eingesetzten (I) entstammt, sondern einer schwer abtrennbaren Verunreinigung desselben, ist daher nicht mit völliger Sicherheit auszuschließen. Wir haben versucht, diese Möglichkeit auf ein Minimum zu reduzieren durch Verwendung von hochgereinigtem Ausgangsmaterial. Ferner wurde die 3-Stellung des einen Sauerstoffatoms inzwischen noch auf einem anderen, unabhängigen Wege eindeutig bewiesen[7]. Wir glauben daher, daß die hier beschriebenen Resultate als starke Stütze dafür anzusehen sind, daß sich die Doppelbindung des Corticosterons wirklich in 4,5-Stellung befindet.

Für Vergleichszwecke wurde schließlich Progesteron (IX) einem ähnlichen Abbau zu (X) und (XI) unterzogen. Die Säure (XI) sollte ursprünglich als Bezugssubstanz für einen anderen Abbau des Corticosterons dienen. Sie ist jedoch relativ leicht löslich und für diesen Zweck nicht besonders geeignet.

[7] *C. W. Shoppee,* Helv. **23**, 740 (1940).

## Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Koflerblock bestimmt und korrigiert. (Fehlergrenze ± 2°.)

### 1,2-Cyclopentano-2,5-dimethyl-3,6-diketo-decalin-propionsäure-(5)-carbonsäure-methylester-(3') (IV).

Um sicher reines Ausgangsmaterial zu haben, wurde Dehydrocorticosteron-acetat[4] chromatographisch gereinigt und zunächst aus Äther durch Einengen, dann aus verdünntem Methanol umkrystallisiert. Die rein weißen Nadeln schmolzen bei 181—181,5°. 360 mg dieses reinsten Acetats wurden zur Verseifung[8] in 36 cm³ Methanol gelöst und mit der Lösung von 390 mg Kaliumbicarbonat in 10 cm³ Wasser 40 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde mit etwas mehr Wasser versetzt und im Vakuum das Methanol langsam vollständig entfernt, wobei das Oxyketon krystallisiert ausfiel. Es wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Erhalten wurden 280 mg rein weißes Dehydro-corticosteron, das wie immer unscharf bei 170—180° schmolz. Zur Oxydation wurde es in 20 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 420 mg Perjodsäure in 10 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden stehen gelassen. Nach Zusatz von etwas mehr Wasser wurde im Vakuum stark eingeengt und anschließend mit reichlichen Mengen Äther mehrmals ausgeschüttelt. Die anschließende Trennung mit Sodalösung lieferte etwas Neutralprodukt (Smp. 174—180°), zur Hauptsache aber die 3,11-Diketo-ätio-cholen-(4)-säure, die beim Ansäuern der Sodaauszüge sofort sehr rein ausfiel und mit Diazomethan methyliert wurde. Es wurden 185 mg reiner umkrystallisierter Methylester (III) erhalten.

185 mg 3, 11-Diketo-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (III) wurden in 10 cm³ Chloroform gelöst und bei 0° während 4 Minuten Ozon eingeleitet. Die Prüfung ergab, daß nach dieser Zeit freies Ozon in der Lösung nachweisbar war. Hierauf wurde das Chloroform im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit 2,5 cm³ Eisessig und 0,5 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Mischung färbte Kaliumjodid-Stärke-Papier immer noch blau. Nach Zugabe von 100 mg Zinkstaub wurde kurze Zeit leicht erwärmt, bis die genannte Reaktion auf Peroxyd negativ ausfiel. Dann wurde filtriert, mit Äther und Wasser nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser und verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünn-

[8] *T. Reichstein, J. v. Euw,* Helv. **21**, 1181 (1938).

ter Salzsäure gewaschen und hierauf so oft mit kleinen Portionen 2-n.Sodalösung ausgezogen, bis diese beim Ansäuern keine Ausscheidung mehr gaben. Die im Äther verbliebenen geringen Mengen neutraler Bestandteile wurden vernachlässigt.

Die aus der Sodalösung ausgefallenen sauren Anteile wurden in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeengt. Die Krystallisation setzte bald ein und wurde durch Pentan vervollständigt. Es wurden 65 mg farbloser Körner erhalten, die bei 165—170° schmolzen. Eine Probe wurde zur Analyse ohne weitere Reinigung 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,215 mg Subst. gaben 7,76 mg $CO_2$ und 2,21 mg $H_2O$
$C_{20}H_{28}O_6$ (364,42) Ber. C 65,91 H 7,74 %
Gef. „ 65,87 „ 7,69 %

### 1,2-Cyclopentano-2,5-dimethyl-decalin-propionsäure-(5)-carbonsäure-(3') (V) aus Diketo-estersäure (IV).

6 g Zinkwolle wurden mit 120 cm³ 5-proz. wässrig-alkoholischer Sublimatlösung übergossen und unter öfterem Umschwenken 15 Minuten stehen gelassen. Dann wurde abgegossen und mehrmals mit Wasser gewaschen; hierauf wurden 60 mg Diketo-estersäure (IV), 6 cm³ Eisessig und 8,5 cm³ konz. Salzsäure zugegeben und nach Aufsetzen des aufgeschliffenen Rückflußkühlers auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Durch ein durch den Kühler nicht ganz bis an die Flüssigkeitsoberfläche reichendes Rohr wurde während des Wärmens ein langsamer Strom von Salzsäuregas geleitet. Nach 2 Stunden war die Zinkwolle fast aufgebraucht. Es wurden noch 5 g amalgamierte gröbere Zinkspäne zugegeben und noch weitere 3 Stunden unter denselben Bedingungen erhitzt. Dann wurde ohne zu filtrieren im Vakuum stark eingeengt, der Rückstand mehrmals gründlich mit Wasser und Äther durchgeschüttelt und die Flüssigkeit in einen Scheidetrichter abgegossen. Die Ätherlösung wurde abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es wurden 62 mg hellbraunes Rohprodukt erhalten, das mit etwas Äther versetzt mehrere Tage bei 0° stehen blieb. Danach hatten sich wenig Krystalle abgeschieden, die nach dem Waschen mit Äther farblos waren und bei 210—240° schmolzen. Da eine Reinigung nicht gelang, wurde die ganze Mutterlauge ins Dianilid übergeführt.

Dianilid (VI) aus (V). Die im Vakuum gut getrocknete Mutterlauge (ca. 61,5 mg) wurde mit 0,3 g reinstem Thionylchlorid

versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 2 cm³ absolutem Äther gelöst und in die Lösung von 140 mg reinem Anilin in 5 cm³ absolutem Äther eingetragen. Es schied sich sofort etwas Anilin-hydrochlorid ab.

Die ganze Mischung wurde hierauf mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Natronlauge, Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 50 mg. Er wurde in Benzol-Pentan (1 : 4) gelöst und über eine mit Pentan bereitete Säule von 1,5 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* filtriert. Durch Nachwaschen mit Benzol-Pentan wurden zunächst ölige Anteile eluiert. Mit absolutem Benzol und mit Benzol-Äther (9 : 1) wurden Eluate erhalten, die nach dem Eindampfen und Zusatz von wenig Methanol allmählich krystallisierten. Zur Reinigung wurde bei 0° zunächst auf Ton abgepresst, mit Methanol gewaschen und anschließend dreimal aus Methanol umkrystallisiert. Es wurde knapp 1 mg farbloser Nadeln erhalten, die bei 176—178° korr. schmolzen. Zur Analyse reichte die Menge nicht aus, doch schmolz das aus (VII) über (VIII) bereitete Vergleichspräparat (siehe weiter unten) genau gleich, und die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

1,2-Cyclopentano-2,5-dimethyl-decalon-(6)-propionsäure-(5)-carbonsäure-methylester (3') (VIII).

700 mg 3-Keto-ätio-cholen-(4)-säure-methylester (VII)[6] wurden in 45 cm³ reinem Chloroform bei 0° 15 Minuten ozonisiert. Anschließend wurde wie bei (IV) verfahren. Es wurden ca. 500 mg sodalösliche Anteile erhalten, die teilweise krystallisierten. Die mit wenig Äther gewaschenen Krystalle wurden aus Benzol-Äther umkrystallisiert und lieferten 194 mg farblose Blättchen vom Smp. 159—161°.

Die spezifische Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{17} = +\,77{,}0^\circ \pm 2^\circ \text{ (c = 1,936 in Aceton).}$$

10,6 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +\,1{,}49^\circ \pm 0{,}03^\circ$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

5,355 mg Subst. gaben 13,45 mg $CO_2$ und 3,98 mg $H_2O$

$C_{20}H_{30}O_5$ (350,44) Ber. C 68,54 H 8,63 %

Gef. „ 68,50 „ 8,32 %

Die reichlichen gelbgefärbten Mutterlaugen der krystallisierten Säure enthalten offenbar noch α-Ketosäure, so daß evtl. auch hier eine Nachoxydation mit Wasserstoffperoxyd in Betracht käme, wie dies weiter unten beim Abbau

des Progesterons beschrieben ist. Aus Zeitmangel mußte von diesem Versuch abgesehen werden.

### 1,2-Cyclopentano-2,5-dimethyl-decalin-carbonsäure-(3')-propionsäure-(5) (V) aus (VIII).

100 mg Estersäure (VIII) wurden wie bei (IV) beschrieben, nach *Clemmensen* reduziert. Die erhaltene Dicarbonsäure krystallisierte in diesem Falle aus Aceton-Pentan sehr rasch. Die mit Äther-Pentan gewaschenen Krystalle wurden aus absolutem Benzol und dann aus wenig Eisessig umkrystallisiert und lieferten 20 mg farbloser Krystalle vom Smp. 263—266°.

Die spezifische Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{17} = +\,53{,}7^\circ \pm 4^\circ \text{ (c = 1,323 in Aceton).}$$

13,4 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +\,0{,}71^\circ \pm 0{,}03^\circ$.

Zur Analyse wurde 1 Stunde bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,165 mg Subst. gaben 8,21 mg $CO_2$ und 2,61 mg $H_2O$

$C_{19}H_{30}O_4$ (322,43) Ber. C 70,77 H 9,38 %

Gef. „ 70,90 „ 9,24 %

Dimethylester. Eine Probe der Säure wurde mit Diazomethan in den Dimethylester verwandelt. Er krystallisierte aus wässrigem Methanol in Nadeln vom Smp. 65—68°.

### 1,2-Cyclopentano-2,5-dimethyl-decalin-propionsäure-(5)-carbonsäure-(3')-dianilid (VI).

24 mg Dicarbonsäure (V) aus (VIII) wurden mit 0,3 cm³ Thionylchlorid 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in absolutem Äther gelöst und in die Lösung von 0,2 g Anilin in absolutem Äther eingetragen. Es fiel sofort etwas Anilin-hydrochlorid aus. Die Suspension wurde im Scheidetrichter mit wässriger Salzsäure, Natronlauge, Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Methanol gelöst und bei −15° krystallisieren gelassen. Nach 24 Stunden hatten sich leicht gelb gefärbte Drusen abgeschieden, die mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet wurden. Sie schmolzen bei 173—177° und wogen 20 mg. Die Mutterlauge gab noch 5 mg etwas weniger reine Krystalle. Sie wurden zusammen durch Chromatographierung über Aluminiumoxyd vorgereinigt. Dabei ließen sie sich mit absolutem Benzol und Benzol-Äther (9 : 1) von der Säule eluieren. Durch Umkrystallisieren der entsprechenden

Fraktionen aus Methanol wurden farblose Nadeln erhalten. Sie wurden beim Erwärmen zuerst opak und schmolzen bei 177—179°.

Die spezifische Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{17} = +82{,}8° \pm 4°$; $[\alpha]_{5461}^{17} = +110{,}4° \pm 4°$; (c = 0,724 in Aceton).

7,329 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm;

$\alpha_D^{17} = +0{,}60° \pm 0{,}03°$; $\alpha_{5461}^{17} = +0{,}80° \pm 0{,}03°$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

4,861 mg Subst. gaben 14,055 mg $CO_2$ und 3,760 mg $H_2O$

$C_{31}H_{40}O_2N_2$ (472,65) Ber. C 78,72 H 8,53 %

Gef. „ 78,90 „ 8,65 %

### 1,2-[3'-Aceto-cyclopentano]-2,5-dimethyl-decalon-(6)-propionsäure-(5) (X).

1 g Progesteron (IX) wurde in 60 cm³ Cloroform 20 Minuten bei 0° ozonisiert. Die Aufarbeitung geschah wie oben beschrieben und gab 650 mg sodalösliche Anteile. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden daraus 100 mg Krystalle vom Smp. 170—175° erhalten. Die gelben Mutterlaugen wurden im Vakuum eingedampft, der Rückstand (550 mg) in 5 cm³ 2-n. Sodalösung gelöst, mit 2 cm³ 12-proz. Wasserstoffperoxydlösung versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die anfangs gelbe Lösung entfärbte sich schon nach kurzer Zeit. Dann wurde mit verdünnter Schwefelsäure bis zur rein blauen Reaktion auf Kongo versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung gab auf Kaliumjodid-Stärke-Papier keine Blaufärbung: Sie wurde daher nur mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und die eintretende Krystallisation durch Pentanzusatz möglichst vervollständigt. Es wurden noch 200 mg farblose Krystalle vom Smp. 170—175° erhalten. Sie wurden zusammen mit den direkt erhaltenen 100 mg zuerst aus Aceton-Äther, dann nochmals aus Eisessig mit etwas Wasser umkrystallisiert. Danach schmolzen sie bei 173—175°.

Die spezifische Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{17} = +108° \pm 3°$ (c = 2,518 in Aceton).

25,5 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +2{,}72° \pm 0{,}03°$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

1,66 mg Subst. gaben 4,37 mg $CO_2$ und 1,34 mg $H_2O$

$C_{20}H_{30}O_4$ (334,44) Ber. C 71,82 H 9,04 %

Gef. „ 71,84 „ 9,03 %

Der mit Diazomethan bereitete Methylester krystallisierte nicht.

### 1,2-[3'-Äthyl-cyclopentano]-2,5-dimethyl-decalin-propionsäure-(5) (XI).

250 mg Diketosäure (X) wurden in Chlorwasserstoff-Atmosphäre mit 24 g amalgamierter Zinkwolle, 20 cm³ Eisessig und 28 cm³ konz. Salzsäure auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach 3 Stunden wurden noch 20 g amalgamierte gröbere Zinkspäne eingetragen und die Mischung weitere 6 Stunden erhitzt. Die Aufarbeitung wurde wie bei (V) durchgeführt und ergab 165 mg rohes Reduktionsprodukt. Dieses wurde in Pentan gelöst und bei — 15° stehen gelassen. Es schieden sich etwas Krystalle ab, die nach dem Waschen mit gekühltem Pentan bei 126—134° schmolzen. Es wurden nur einige Impfkrystalle behalten. Die Hauptmenge wurde mit der Mutterlauge vereinigt, in Äther gelöst und mit 3 cm³ 2-n. wässriger Natronlauge kräftig durchgeschüttelt. Dabei schied sich ein schwerlösliches Natriumsalz ab. Die fast klare wässrige Lösung wurde abgelassen, der Äther abdekantiert und das Natriumsalz noch zweimal mit Äther gewaschen. Dann wurde es durch Schütteln mit verdünnter Salzsäure und Äther zerlegt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 107 mg, krystallisierte bald und schmolz roh bei 70—120°. Aus wässrigem Methanol wurden 23 mg Nadelbüschel erhalten, die mit auf —80° vorgekühltem Methanol gewaschen wurden. Sie schmolzen bei 124—130° und wandelten sich dabei in lange Spieße um, die dann bei 141—145° wieder schmolzen. Die Mutterlauge gab noch 20 mg etwas weniger reiner Krystalle. Beide Krystallisate wurden zusammen aus wenig Aceton bei —80° umkrystallisiert und mit Aceton von derselben Temperatur gewaschen. Es wurden wiederum Nadeln erhalten, die bei 126° zu schmelzen begannen und kurz darauf unter Bildung von Spießen wieder erstarrten, die bei 141—145° neuerdings schmolzen.

Die spezifische Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{15} = +\ 8{,}6^\circ \pm 1{,}5^\circ$ (c = 1,511 in Chloroform).

15,3 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l$ = 1 dm; $\alpha_D^{15} = +\ 0{,}13^\circ \pm 0{,}02^\circ$.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

2,35 mg Subst. gaben 6,73 mg $CO_2$ und 2,21 $H_2O$

$C_{20}H_{34}O_2$ (306,47) Ber. C 78,38 H 11,18 %

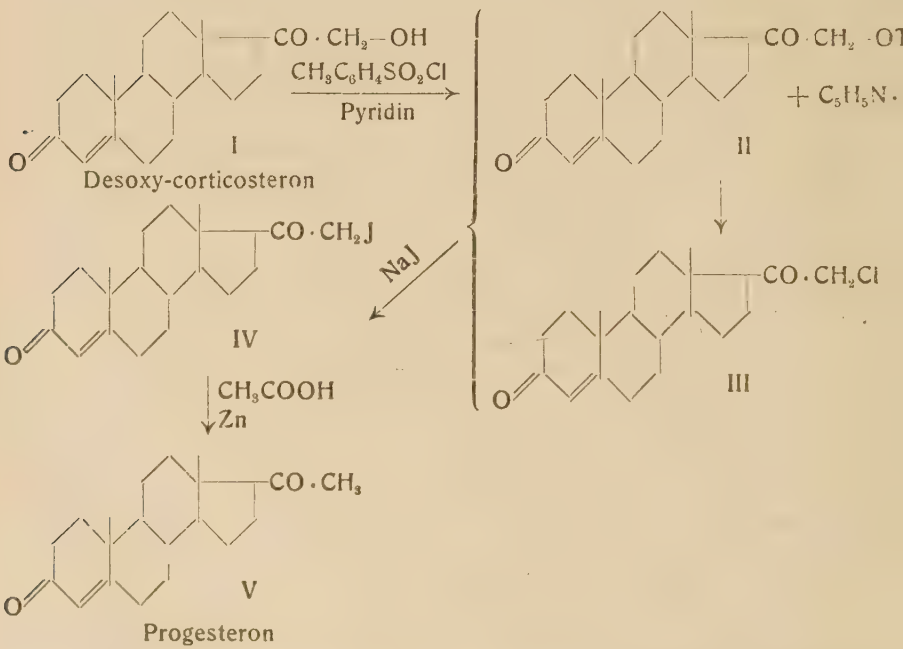
Gef. „ 78,15 „ 10,52 %

Die Säure gab bei der Probe mit Tetranito-methan in wenig Chloroform keine Gelbfärbung. Das Anilid der Säure krystallisierte nicht.

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. *A. Schoeller,* Berlin, ausgeführt.

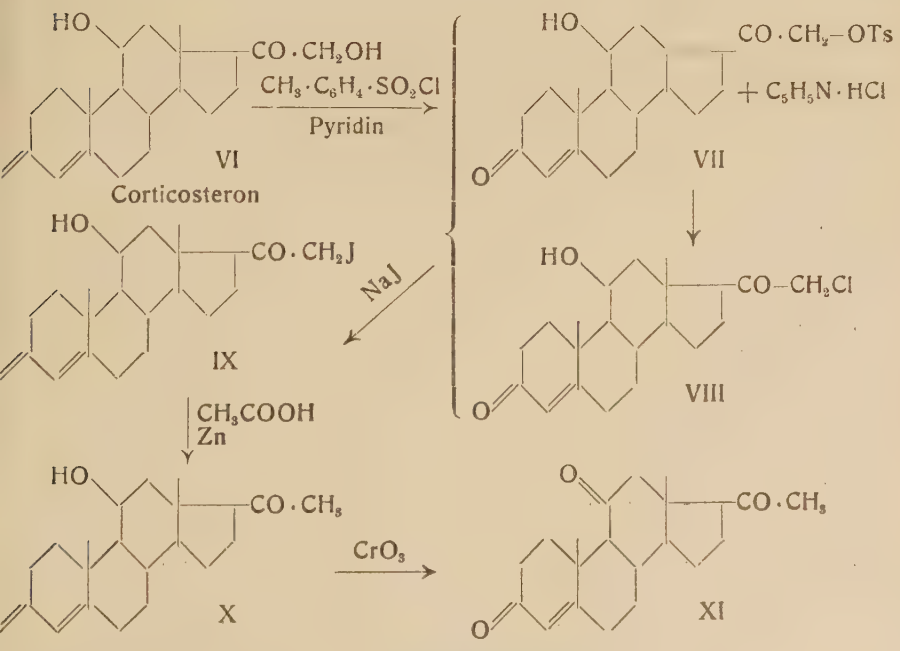
## Reduktive Entfernung der 21-ständigen Hydroxyl-Gruppe beim Corticosteron und analogen Ketolen.

Auf der Suche nach einer ergiebigen Methode zur reduktiven Entfernung der 21-ständigen Hydroxyl-Gruppe des Corticosterons (VI) und analog gebauter Ketole wurde der nachfolgend beschriebene bequeme Weg aufgefunden. Er wurde zunächst am Desoxy-corticosteron (I) ausprobiert.




Unter geeigneten Bedingungen gelingt es, Desoxy-corticosteron (I) mit p-Toluolsulfonsäure-chlorid und Pyridin so zur Umsetzung zu bringen, daß in guter Ausbeute ein Gemisch von Desoxy-corticosteron-tosylester (II) und 21-Chlor-progesteron (III) entsteht. Es

muß dabei in verdünnter Lösung gearbeitet und ein größerer Überschuß von Pyridin vermieden werden, weil sonst leicht Pyridinium-Verbindungen entstehen[1,2]. Diese unerwünschte weitere Reaktion kann zwar nicht völlig unterdrückt werden, aber ganz ohne Pyridin tritt keine Umsetzung ein. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich so, daß sich in erster Phase das Tosylat (II) bildet, das sich dann weiter teilweise mit dem Pyridin-hydrochlorid zu Chlorprogesteron (III) umsetzt. Eine analoge Reaktion mit Tetra-methyl-ammoniumchlorid ist kürzlich beschrieben worden[2]. Zur Erreichung des Endzweckes ist es unnötig, das Gemisch von (II) und (III) zu trennen. Wird dieses Gemisch nämlich mit Natriumjodid in Aceton wenige Minuten gekocht, so entsteht das Jodketon (IV), das sehr zersetzlich ist[2] und ebenfalls nicht isoliert zu werden braucht. Beim Übergießen mit Eisessig verliert es bereits sein Jod weitgehend, und die Reaktion kann durch Zusatz von etwas Zinkstaub rasch vervollständigt werden. Dabei entsteht in guter Ausbeute reines Progesteron (V).




[1] *H. Reich, T. Reichstein,* Helv. **22,** 1124 (1939).
[2] *T. Reichstein, W. Schindler,* Helv. **23,** 669 (1940).

In ganz analoger Weise konnte nun auch beim Corticosteron (VI) die 21-ständige Hydroxyl-Gruppe reduktiv entfernt werden. Es entstand auch hier neben wenig Pyridiniumsalzen ein Gemisch von (VII) und (VIII), das nicht getrennt, sondern mit Natriumjodid zum Jodketon (IX) umgesetzt wurde. Auch dieses Jodketon wurde nicht isoliert, sondern gleich weiter zum 11-Oxy-progesteron (X) reduziert. Aus letzterem wurde mit Chromsäure auch das 11-Keto-progesteron (XI) bereitet. 11-Oxy-progesteron (X) wurde biologisch geprüft[3]. Es zeigte sich aber, daß es entweder keine oder höchstens nur eine sehr geringe corpus-luteum-hormon-artige Wirkung besitzt, denn es ist mindestens 6mal weniger wirksam als Progesteron.

## Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Koflerblock bestimmt und korrigiert. (Fehlergrenze $\pm$ 2°.)

### Desoxy-corticosteron-tosylester (II) und 21-Chlor-progesteron (III) aus Desoxy-corticosteron (I).

100 mg trockenes Desoxy-corticosteron (I) wurden in 0,75 cm³ einer Mischung von 10 Vol.-% Pyridin mit 90 Vol.-% trockenem, alkoholfreiem Chloroform gelöst (entspr. 3 Äquiv. Pyridin), mit 117 mg reinstem p-Toluolsulfonsäure-chlorid (entspr. 2 Äquiv.) versetzt und 16 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit Äther verdünnt, mit wässriger Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte, erwies sich jedoch als Gemisch und enthielt auch noch kleine Mengen Tosylchlorid. Die ersten mit Salzsäure erhaltenen Auszüge gaben bei Zusatz von Alkali Gelbfärbung, da sie etwas Pyridiniumsalz enthielten.

Das krystallisierte Neutralprodukt wurde in Benzol-Pentan (1 : 1) gelöst und über eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt.

[3] Die Prüfung wurde im Laboratorium der *N. V. Organon,* Oss, durchgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei. Dem Prüfungsprotokoll ist folgendes zu entnehmen: Das Präparat wurde zunächst in einer Dosis von 3 mg im normalen *Clauberg*-Test untersucht, wobei keine Spur einer Progesteron-Wirkung zu beobachten war, während Progesteron unter den gleichen Bedingungen mit der Dosis von 0,5 mg meist schon einen bedeutenden Effekt erkennen läßt. Darauf wurde das Präparat in einer Dosis von 0,2 mg, gelöst in 0,1 cm³ Öl, in eine abgebundene Uterusschleife eines infantilen Kaninchens gebracht. Während Progesteron unter diesen Umständen in einer Dosis von 20 $\gamma$ wirksam ist, verursachten die 200 $\gamma$ 11-Oxyprogesteron keinerlei Reaktion.

Aus den ersten, mit Benzol-Pentan (1 : 1) eluierten Fraktionen wurden nach dem Eindampfen und Umkrystallisieren aus Äther, dann aus Aceton-Pentan, farblose Blättchen erhalten, die bei 206—208° schmolzen, frei von Schwefel und Stickstoff waren, jedoch Chlor enthielten. Sie erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als 21-Chlor-progesteron (III).

Die folgenden, mit absolutem Benzol, sowie mit Benzol-Äther eluierten Fraktionen gaben nach dem Eindampfen und Umkrystallisieren aus Äther-Pentan farblose Kryställchen vom Smp. 168—170° korr. Sie enthielten Schwefel, waren aber frei von Stickstoff und Halogen und erwiesen sich nach Mischprobe als Desoxy-corticosteron-tosylat (II)[2].

### Progesteron (V) aus Desoxy-corticosteron (I).

100 mg Desoxy-corticosteron wurden genau wie oben behandelt und das erhaltene Neutralprodukt (Gemisch von II und III), ohne es zu trennen, mit der Lösung von 200 mg Natriumjodid in 3 cm³ Aceton 5 Minuten leicht gekocht. Es schied sich dabei fast sofort ein krystalliner Niederschlag von Natriumtosylat aus. Die Mischung wurde ohne zu filtrieren im Vakuum von Aceton befreit und der Rückstand mit 1 cm³ Eisessig übergossen. Dabei trat durch Jodabscheidung sofort Braunfärbung ein. Nach Zugabe einer Spur Zinkstaub und leichtem Umschwenken trat Entfärbung ein. Hierauf wurde im Vakuum wieder eingedampft und der Rückstand mit Wasser und Äther gut durchgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde abgetrennt, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, auf etwa 0,5 cm³ eingeengt und mit Pentan nicht ganz bis zur Trübung versetzt (die Sodaauszüge enthielten etwas p-Toluol-sulfinsäure). Es trat sehr bald Krystallisation ein, die durch weiteren Pentanzusatz möglichst vervollständigt wurde. Die mit Pentan gewaschenen Krystalle schmolzen bei 125—127° und gaben bei der Mischprobe mit Progesteron keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Ausbeute betrug 65 mg.

### 11-Oxy-progesteron (X) aus Corticosteron (VI).

100 mg Corticosteron (VI) wurden durch Lösen in absolutem Benzol und Eindampfen im Vakuum vollständig getrocknet, mit 0,52 cm³ einer Mischung von 10 Vol.-% absolutem Pyridin und 90 Vol.-% absolutem Chloroform gelöst (= 2,2 Mol Pyridin), mit 120 mg reinstem Tosylchlorid (= 2,2 Mol) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde mit Äther verdünnt, mit wässriger Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand

wurde mit der Lösung von 200 mg Natriumjodid in 3 cm³ Aceton 5 Minuten gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft und mit 1 cm³ Eisessig versetzt, wobei sofort Braunfärbung eintrat. Durch Zusatz von etwas Zinkstaub und leichtes Umschwenken wurde entfärbt. Dann wurde wieder im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit etwas Wasser versetzt und mit 30 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 93 mg. Er krystallisierte sofort. Die mit etwas Äther gewaschenen Krystalle schmolzen bei 177—183°. Zur Vorreinigung wurde die ganze Menge (Krystalle und eingedampfte Mutterlauge) über eine Säule von 3 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* chromatographisch getrennt. Mit Benzol-Pentan ließ sich zunächst eine Spur öliger Verunreinigungen herunterwaschen. Mit absolutem Benzol, Benzol-Äther (1 : 1), sowie mit absolutem Äther wurden Eluate gewonnen, die nach dem Eindampfen sofort krystallisierten und alle dasselbe Produkt lieferten. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther wurden total 67 mg (= 70 % der Theorie) krystallisiert erhalten, und zwar 42 mg erstes Krystallisat vom Smp. 187—188° und 25 mg zweites Krystallisat vom Smp. 184—186°. Eine Probe des ersteren wurde nochmals aus wenig Aceton umkrystallisiert und mit Äther und Pentan gewaschen. Es wurden farblose, schief abgeschnittene Stäbchen erhalten, der Schmelzpunkt war unverändert 187—188°.

Die spezifische Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{17} = +\,222{,}5^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 1{,}748 \text{ in Aceton}).$$

17,7 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +\,3{,}89^\circ \pm 0{,}03^\circ$.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,253 mg Subst. gaben 9,045 mg $CO_2$ und 2,65 mg $H_2O$

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15 %

Gef. „ 75,88 „ 9,11 %

## 11-Keto-progesteron (XI).

16 mg 11-Oxy-progesteron (nicht ganz reines Material) wurden in 0,3 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,362 cm³ einer 2 proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 7,24 mg $CrO_3$) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Die einsetzende Krystallisation wurde

durch Pentanzusatz möglichst vervollständigt. Die mit Pentan gewaschenen Krystalle wogen 14 mg und schmolzen bei 170–174°. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther durch Einengen umkrystallisiert und mit Pentan gewaschen. Es wurden farblose Stäbchen vom Smp. 172–174° erhalten.

Die spezifische Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{17} = +\,238{,}5^\circ \pm 8^\circ \quad (c = 0{,}8889 \text{ in Aceton}).$$

9 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +\,2{,}12^\circ \pm 0{,}02^\circ$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,011 mg Subst. gaben 8,47 mg $CO_2$ und 2,32 mg $H_2O$

$C_{21}H_{28}O_3$ (328,43) Ber. C 76,80 H 8,59 %

Gef. „ 76,77 „ 8,62 %

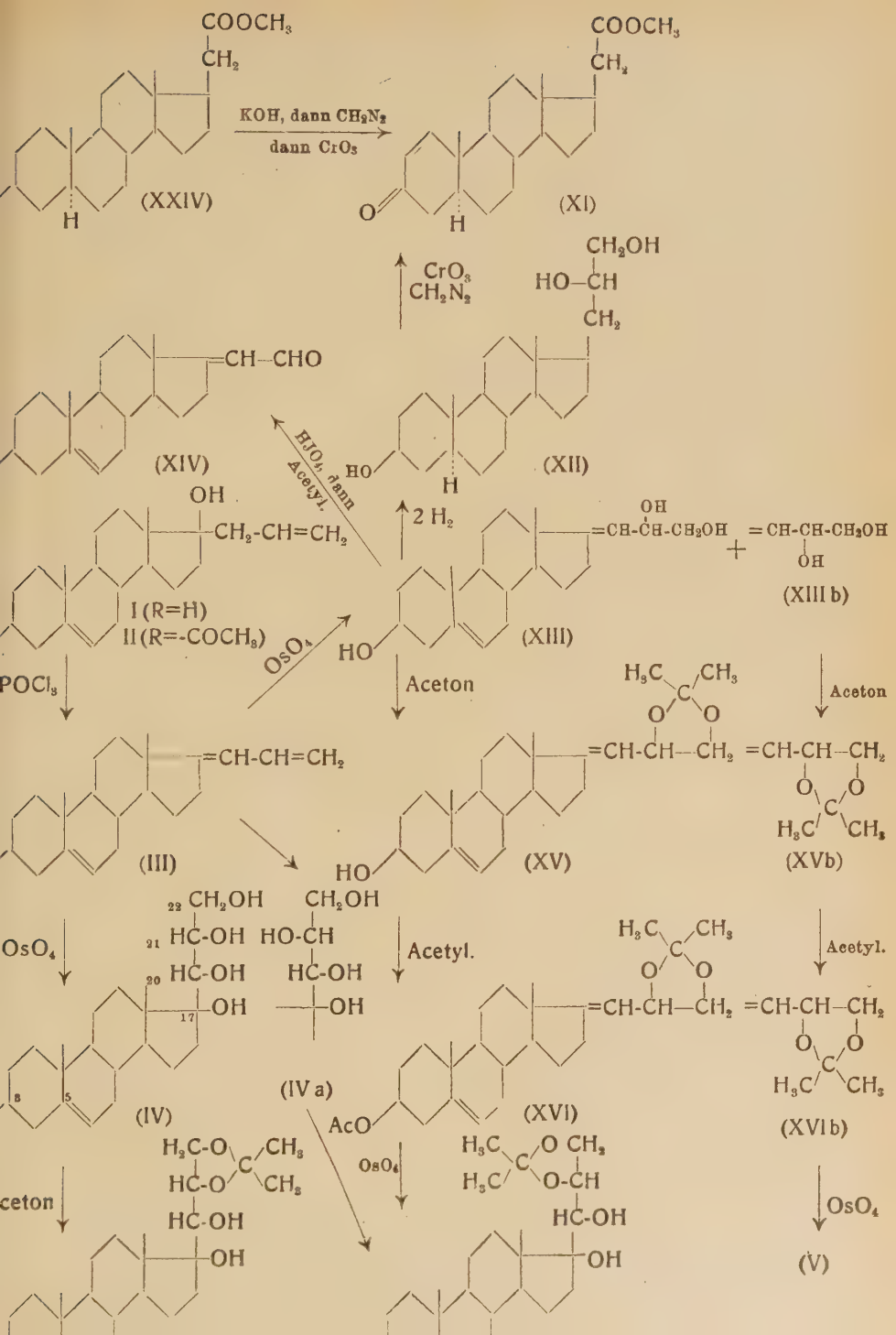
Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. *A. Schoeller*, Berlin, ausgeführt.

## Teilsynthese von Pregnen-(5)-triol-(3β, 17β, 21)-on-(20) und Pregnen-(5)-diol-(3β, 17β)-on-(20).

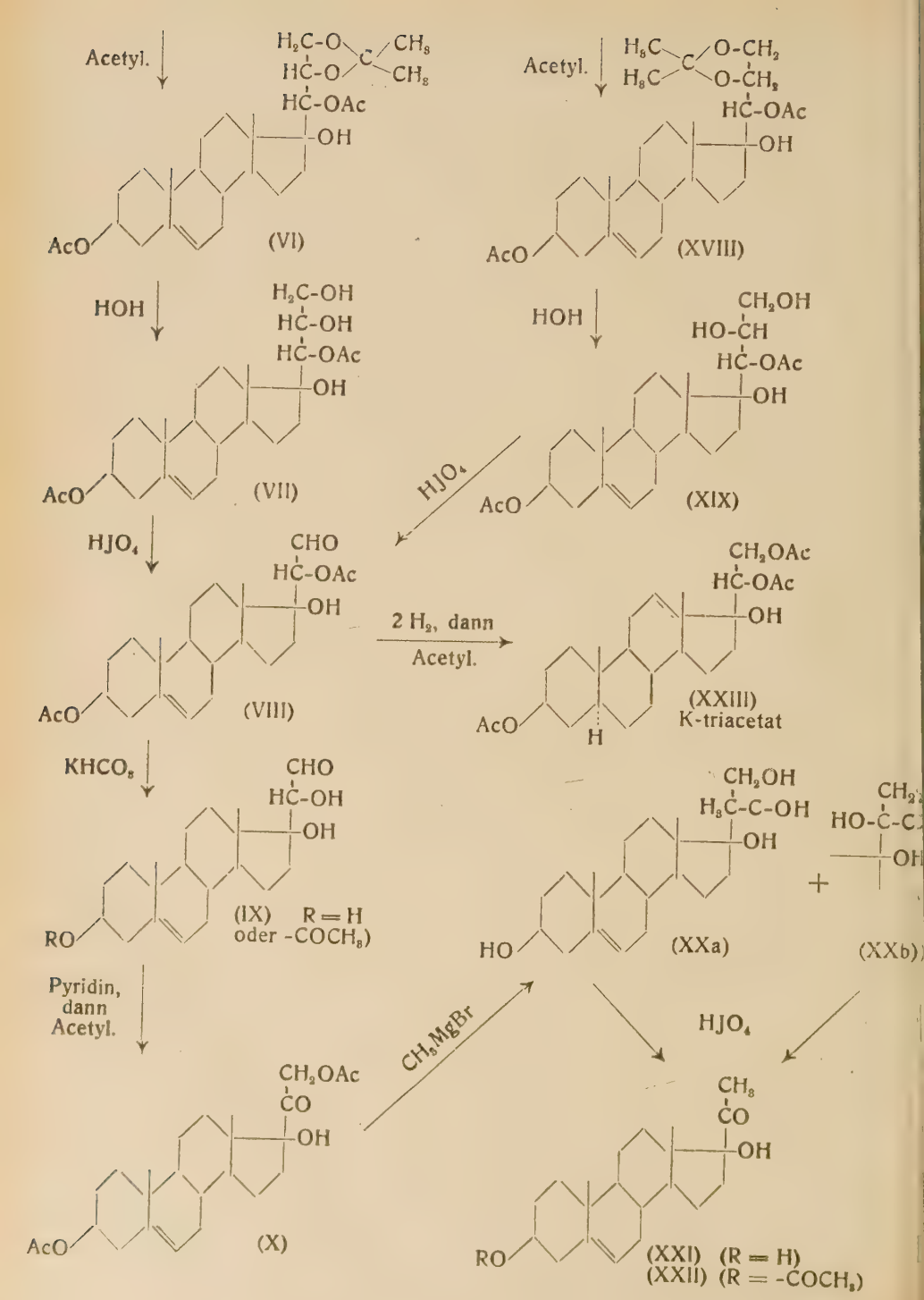
Vor einiger Zeit wurden die Teilsynthesen von Substanz S[1] und Substanz P beschrieben[2]. Obwohl die angewandte Methode umständlich ist und schlechte Ausbeuten liefert, stellt sie den bisher einzigen Weg zur Bereitung von Pregnanderivaten mit einer Dioxy-aceton-Seitenkette dar. In vorliegender Arbeit wird zunächst die in analoger Weise durchgeführte Herstellung des Pregnen-(5)-triol-(3β, 17β, 21)-on-(20)-diacetats (X) beschrieben. Dieses Produkt wurde dann weiter in Pregnen-(5)-diol-(3β, 17β)-on-(20) (XXI) übergeführt, analog der kürzlich beschriebenen[3] Bereitung von Substanz L aus Substanz P.

Als Ausgangsmaterial diente Allyl-androsten-(5)-diol-(3β, 17α) (I)[4] bzw. sein 3-Monoacetat (II)[4]. Dieses gab bei der Wasserabspaltung mit Pyridin und Phosphoroxychlorid nach der von *Butenandt* und *Peters* benutzten Methodik[4] das 17-Allyliden-androsten-(5)-ol-(3)-acetat (III) neben anderen Produkten. Der Stoff (III) zeigte im U.V. starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 239 mμ und log ε = 4,4[5]. Durch Hydroxylierung mit Osmium-tetroxyd nach *Criegee*[6] wird er in ein Gemisch von Hydroxylierungsprodukten übergeführt. Als schwerst lösliche Komponente ließ sich das Pentol (IV) isolieren, das wir entsprechend der früher vorgeschlagenen Nomenklatur[7] als Homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22) bezeichnen. Bezüglich der räumlichen Lage der Hydroxyle ist diese Verbindung nämlich identisch mit dem entsprechenden in 5-Stellung gesättigten Allopregnan-Derivat, was durch Hydrierung sichergestellt wurde (vgl. weiter unten). Daneben wurde wieder ein Triol erhalten, dem die Konstitution eines

[1] *J. v. Euw, T. Reichstein,* Helv. **23**, 1114, 1258 (1940).
[2] *J. v. Euw, T. Reichstein,* Helv. **24**, 401 (1941).
[3] 48. Mitteilung, *J. v. Euw, T. Reichstein,* Helv. **24**, 418 (1941).
[4] *A. Butenandt, D. Peters,* B. **71**, 2688 (1938).
[5] Wir danken Herrn P.-D. Dr. *H. Mohler,* Zürich, für die Ausführung dieser Messung.
[6] A. **522**, 75 (1936); Z. angew. Ch. **51**, 519 (1938).
[7] *J. v. Euw, T. Reichstein,* Helv. **24**, 401 (1941).



COOCH3
CH2
KOH, dann CH2N2
dann CrO3
(XXIV)
(XI)
CrO3
CH2N2
CH2OH
HO—CH
CH2
=CH—CHO
(XIV)
(XII)
HJO4, dann Acetyl.
2 H2
OH
CH2-CH=CH2
I (R=H)
II (R=-COCH3)
=CH-CH-CH2OH
(XIII b)
(XIII)
OsO4
POCl3
Aceton
=CH-CH=CH2
(III)
(XV)
(XVb)
OsO4
Acetyl.
(IV)
(IV a)
(XVI)
(XVI b)
ceton
OsO4
(V)


Acetyl.
AcO
(VI)
HOH
(VII)
HJO4
(VIII)
KHCO3
(IX) R = H oder -COCH3
RO
Pyridin, dann Acetyl.
(X)
CH3MgBr
Acetyl.
(XVIII)
HOH
(XIX)
HJO4
2 H2, dann Acetyl.
(XXIII) K-triacetat
H
(XXa)
(XXb)
HJO4
(XXI) (R = H)
(XXII) (R = -COCH3)

Homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21α, 22) (XIII) zukommt. Es ist also sterisch durchaus analog gebaut wie das entsprechende gesättigte Triol[7], was sich aus den weiter beschriebenen Umformungen über (XV)—(XIX) zu (VIII) ergibt; außerdem wurde die Konstitution durch die zwei folgenden Abbaureaktionen noch weiter sichergestellt. Hydrierung lieferte das gesättigte noch unbekannte Allo-homo-(ω)-pregnantriol-(3β, 21α, 22) (XII); dieses gab bei der Oxydation mit Chromsäure eine Säure, deren Methylester bei bei 140° schmolz. Nach Schmelzpunkt und Mischprobe war er identisch mit dem Methylester der 3-Keto-androstanyl-17-essigsäure (XI), der zum Vergleich durch Verseifung, Methylierung und Oxydation mit Chromsäure aus dem entsprechenden 3-Acetoxyester (XXIV)[8] bereitet wurde. Außerdem wurde das Triol (XIII) mit Perjodsäure abgebaut und anschließend acetyliert, wobei es den bekannten Aldehyd (XIV)[9] lieferte, der nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit authentischem Material identisch war. Die Konfiguration des Triols (XIII) in 21-Stellung ergibt sich aus dem Resultat der weiteren Umformungen (vgl. unten).

Als zweites Nebenprodukt wurde in kleiner Menge ein Triol (XIIIb) vom Smp. 195° erhalten. Es unterscheidet sich von (XIII) nur durch die räumliche Lage der Hydroxylgruppe in 21-Stellung, da es beim Abbau mit Perjodsäure und anschließender Acetylierung ebenfalls den Aldehyd (XIV) liefert und ferner über die Stufen (XVb) und (XVIb) in (V) und (VI) übergeführt werden kann. Somit ist es als Homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21β, 22) zu bezeichnen. Schließlich konnte auch die Anwesenheit kleiner Mengen des in 21-Stellung isomeren Pentols (IVa) durch Isolierung der acetylierten Aceton-Verbindung (XVIII) festgestellt werden. Die Hydroxylierung von (III) erfolgt demnach offenbar so, daß sich zunächst die Osmium-Derivate der zwei stereoisomeren Triole (XIII) und (XIIIb) bilden. Die weitere Osmierung derselben verläuft zwar sterisch gleichartig und weitgehend einheitlich, jedoch verschieden schnell. Nur (XIIIb) wird rasch weiter osmiert und bildet (IV). Daher sind (IV) und (XIII) die Hauptprodukte. Die Entstehung der Nebenprodukte (XIIIb) und (IVa) ist so zu erklären, daß ein kleiner Teil von (XIIIb) unverändert bleibt und umgekehrt ein kleiner Teil von (XIII) langsam weiter osmiert wird. Wahrscheinlich entstehen noch weitere Nebenprodukte, die aber nicht untersucht wurden.

Das Pentol (IV) wurde wie in den früher genannten Fällen mit

---

[8] *Pl. A. Plattner, W. Schreck,* Helv. **22,** 1184 (1939).
[9] *K. Miescher, A. Wettstein, C. Scholz,* Helv. **22,** 906 (1939).

Aceton in 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22) (V) und dieses durch Acetylierung in das entsprechende 3,20-Diacetat (VI) übergeführt. Um das Pentol (IV) konfigurativ mit dem früher beschriebenen, entsprechenden gesättigten Pentol der Allo-Reihe zu verknüpfen und die damals vorgeschlagene Nomenklatur eindeutig anwenden zu können, wurde (VI) der Hydrierung unterworfen. Es entstand tatsächlich das erwartete 21, 22-Monoaceton-allo-homo-(ω)-pregnan-pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22)-diacetat-(3,20). Da letzteres jedoch mit (VI) isomorph ist und mit diesem keine Schmelzpunktserniedrigung liefert, mußte die Identität noch weiter sichergestellt werden, zu welchem Zwecke das Hydrierungsprodukt alkalisch verseift wurde. Der entstandene Stoff erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Drehung als identisch mit 21,22-Monoaceton-allo-homo-(ω)-pregnan-pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22), das mit (V) nicht isomorph ist und sich leicht davon unterscheiden läßt. Damit dürfte bewiesen sein, daß der räumliche Bau in beiden Verbindungsreihen gleichartig ist. (VI) läßt sich von der isomorphen gesättigten Allo-pregnan-Verbindung am leichtesten durch die Reaktion mit Tetranitromethan unterscheiscneiden. Nur (VI) gibt mit diesem Reagens eine Gelbfärbung. Außerdem sind die spez. Drehungen deutlich verschieden.

Zur Abspaltung des Acetons wurde (VI) mit wässriger Essigsäure erwärmt. Das entstandene Diacetat (VII) krystallisierte nicht und wurde direkt mit Perjodsäure oxydiert, wodurch der acetylierte Aldehyd (VIII), das Pregnen-(5)-triol-(3β, 17β, 20β)-al-(21)-diacetat, in krystallisierter Form resultierte. Die angegebene räumliche Anordnung der Hydroxylgruppen, insbesondere derjenigen in 20-Stellung, wurde durch Hydrierung und anschließende Acetylierung gesichert; der dabei entstehende Stoff (XXIII) war nach Schmelzpunkt, Mischprobe und Drehung identisch mit dem Triacetat von Substanz K, die nach der kürzlich vorgeschlagenen Nomenklatur als Allopregnan-tetrol-(3β, 17β, 20β, 21) bezeichnet wird[10]. Der Aldehyd (VIII) besitzt somit in 17- und 20-Stellung ebenfalls β-Konfiguration. Dasselbe gilt natürlich auch für das Pentol (IV) und für das räumlich gleichgebaute Pentol der Allopregnan-Reihe von *v. Euw* und *Reichstein*[2].

Durch vorsichtige Verseifung des acetylierten Aldehyds (VIII) mit wässrig-methanolischem Kaliumhydrogencarbonat wurde der freie Oxyaldehyd (IX) in pulvrig krystallisierter Form, aber nicht ganz rein, erhalten. Voraussichtlich dürfte dabei die ursprünglich in

[10] *D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **23**, 1490 (1940).

3-Stellung befindliche Acetylgruppe nur teilweise abgespalten worden sein. Durch Kochen mit Pyridin wurde der Aldehyd (IX) in das entsprechende Dioxyaceton-Derivat umgelagert, das in Form seines Diacetats (X) isoliert wurde. Dieses krystallisierte aus Benzol in farblosen Stäbchen oder Rhomboedern, die bei 198–200° schmolzen und eine spez. Drehung von

$$[\alpha]_D^{16} = -15{,}3° \pm 3° \text{ (Chloroform)}$$

besaßen. Sie reduzierten, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur rasch und stark. Weniger reine Proben zeigten stets einen doppelten Schmelzpunkt: bei etwa 176° trat teilweise Verflüssigung und Umwandlung in lange Spieße ein, die bei 193–200° fertig schmolzen. Als zweite Reaktionsfolge, die zu demselben Endprodukt führt, wurde das Triol (XIII) zunächst acetoniert und die Acetonverbindung (XV) in Form ihres Monoacetats (XVI) mit Osmiumtetroxyd hydroxyliert. Der entstehende Stoff (XVII) war nicht identisch mit (V) und wurde in Form des Diacetats (XVIII) fertig gereinigt, das wiederum nicht mit (VI) identisch war. Abspaltung des Acetons gab (XIX), das zum Unterschied von (VII) krystallisierte. Bei der Oxydation mit Perjodsäure lieferte es einen krystallisierten Aldehyd, der mit dem aus (VII) bereiteten Aldehyd (VIII) identisch war. Die Stoffe (XVII), (XVIII) und (XIX) unterscheiden sich von (V), (VI) und (VII) somit nur durch die räumliche Lage der Hydroxylgruppe in 21-Stellung. Das der Stoffreihe (XVII)–(XIX) zugrunde liegende Pentol wird daher als Homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21α, 22) bezeichnet.

Zur Herstellung von (XXI) wurde das Diacetat (X) mit einem Überschuß von Methylmagnesiumbromid behandelt und gab rohes 20-Methyl-pregnen-(5)-tetrol-(3β, 17β, 20 ?, 21), das wahrscheinlich als Gemisch der zwei Stereoisomeren (XXa) und (XXb) vorlag. Das Rohprodukt enthielt außerdem noch das dem Diacetat (X) zugrundeliegende freie Trioxyketon. Es wurde direkt dem Abbau mit Perjodsäure unterworfen, wobei neben 3β, 17β-Dioxy-ätiocholen-(5)-säure (aus dem Trioxyketon) als einzig faßbares Neutralprodukt das gesuchte Pregnen-(5)-diol-(3β, 17β)-on-(20) (XXI) resultierte, das durch sein 3-Monoacetat (XXII) weiter charakterisiert wurde. Sowohl das freie Dioxyketon (XXI) wie das Monoacetat (XXII) zeigen bei der Bestimmung des Schmelzpunktes Anomalien, die möglicherweise durch Umlagerung oder Zersetzung während des Schmelzens verursacht werden.

## Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Koflerblock bestimmt und korrigiert. (Fehlergrenze ± 2°.)

### Homo-(ω)-pregnatrien-(5, 17, 21)-ol-(3β)-acetat (III).

4,7 g Allyl-androsten-(5)-diol-(3β, 17α)-monoacetat-(3) (II)[4] wurden mit 25 cm³ absolutem Pyridin und 5,9 cm³ frisch destilliertem Phosphoroxychlorid 25 Minuten unter Rückfluß gekocht. Hierauf wurde abgekühlt, auf 100 g Eis gegossen, mit 25 cm³ konz. Salzsäure unter Rühren angesäuert und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mehrmals mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und beim Einsetzen der Krystallisation mit 40 cm³ Methanol versetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden abgenutscht, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sie wogen 2,4 g und schmolzen bei 184–205°. Für die weiteren Umsetzungen waren sie rein genug. Eine Probe wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 180° Badtemperatur sublimiert, zunächst aus Benzol-Methanol, dann nochmals aus Benzol-Äther umkrystallisiert. Es wurden farblose Blättchen erhalten, die bei 201–210° schmolzen und trotz dieses unscharfen Schmelzpunktes richtige Verbrennungswerte gaben. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 85° getrocknet.

5,552 mg Subst. gaben 16,575 mg $CO_2$ und 4,73 mg $H_2O$
$C_{24}H_{34}O_2$ (354,51) Ber. C 81,31 H 9,67 %
Gef. „ 81,47 „ 9,53 %

Das U.V.-Absorptionsspektrum in Hexan zeigte eine starke Bande mit einem Maximum bei 239 mμ (log ε = 4,4). Die Mutterlaugen enthielten noch tiefer schmelzende Produkte, die nicht weiter untersucht wurden.

### Homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22) (IV).

2,4 g im Hochvakuum sublimiertes, aber nicht ganz reines Homo-(ω)-pregnatrien-(5, 17, 21)-ol-(3β)-acetat (III) vom Smp. 184–205° wurden in 400 cm³ absolutem Äther gelöst, mit der Lösung von 4 g Osmiumtetroxyd in 30 cm³ absolutem Äther versetzt und zwei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei ein reichlicher, schwarzbrauner Niederschlag ausfiel. Die Hauptmenge des Äthers wurde auf dem Wasserbad, weitere Anteile bis auf einen kleinen Rest im Vakuum abgedampft. Dann wurden 200 cm³ Al-

kohol sowie die Lösung von 40 g krystallisiertem Natriumsulfit in 400 cm³ Wasser zugegeben und die Mischung 4 Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei am Anfang nur wenig gekühlt wurde, damit der verbliebene Äther abdestillieren konnte. Hierauf wurde filtriert und der schwarze Rückstand nacheinander mit 50-, 60-, 70-, 80-, 90- und 100-proz. Alkohol ausgekocht. Die vereinigten, fast farblosen Filtrate wurden im Vakuum auf 200 cm³ eingeengt, der Rückstand mit 400 cm³ Chloroform gründlich durchgeschüttelt und die dicke Emulsion filtriert. Das Filtrat ließ sich gut trennen und wurde noch 20mal mit je 200 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Das zur Filtration der Emulsion benützte Filter wurde dabei mit dem für die Ausschüttelungen verwendeten Chloroform gründlich ausgezogen. Die erhaltenen Chloroformauszüge passierten der Reihe nach noch einen Scheidetrichter mit 30 cm³ 10-proz. Kaliumcarbonatlösung und einen weiteren mit 20 cm³ Wasser. Sie wurden hierauf über Natriumsulfat kurz getrocknet und im reduzierten Vakuum bis auf etwa 20 cm³ eingeengt. Dieses Konzentrat wurde mit 2 cm³ 80-proz. Methanol versetzt. Beim Reiben trat sehr bald Krystallisation ein, die durch mehrstündiges Stehenlassen bei 0° möglichst vervollständigt wurde. Durch Abnutschen und Nachwaschen mit Chloroform unter Zusatz von etwa 2 % Methanol wurden 700 mg Krystalle erhalten, die roh bei 228—251° schmolzen. Die Mutterlaugen wurden im Vakuum eingedampft und gut getrocknet. Sie wogen 1,7 g (Verarbeitung derselben vgl. weiter unten). Das krystallisierte Material kann direkt für die weiteren Umsetzungen benützt werden. Eine Probe wurde zweimal aus Alkohol unter Zusatz einer Spur Wasser umkrystallisiert und mit Benzol und Äther gewaschen. Es wurden farblose, kugelige Drusen erhalten, die bei 246—257° unter leichter Zersetzung schmolzen. Das lufttrockene Präparat zeigte beim Trocknen im Hochvakuum bei 115° einen Gewichtsverlust von 7,03 %, was ungefähr 1,5 Mol Krystallwasser entsprechen würde.

4,446 mg Subst. (trocken) gaben 11,335 mg $CO_2$ und 3,76 mg $H_2O$

$C_{22}H_{36}O_5$ (380,51) Ber. C 69,45 H 9,54 %

Gef. „ 69,57 „ 9,46 %

Die spez. Drehung des lufttrockenen Präparates betrug:

$$[\alpha]_D^{15} = -61{,}0^\circ \pm 2{,}5^\circ \ (c = 1{,}591 \text{ in Alkohol}).$$

15,881 mg zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0{,}97^\circ \pm 0{,}04^\circ$. Für die wasserfreie Substanz ergäbe sich daraus eine Drehung von: $[\alpha]_D^{15} = -65{,}7^\circ$.

Abbau zu Androstan-dion-(3, 17). 31 mg Homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22) (IV) vom Smp.

246—257° wurden in 3 cm³ absolutem Alkohol gelöst und mit 0,3 cm³ Eisessig und 15 mg Platinoxyd in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Hydrierung war nach 1 Stunde beendet. Es wurde filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wog 32 mg und schmolz roh bei 212—232°. Er wurde in 3,2 cm³ Eisessig gelöst und mit 3,2 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 64 mg $CrO_3$ entsprechend 7,5 Mol.-Äquiv.) versetzt, wobei sofort eine braune Fällung entstand. Das Gemisch blieb 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Die Lösung, die noch nicht völlig klar war, aber noch reichliche Mengen freier Chromsäure enthielt, wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure, Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der neutrale Rückstand wog 10 mg und schmolz roh bei 103—126°. Er wurde über eine Säule von 300 mg Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographisch gereinigt. Das mit Benzol-Pentan (1 : 4) erhaltene Eluat krystallisierte aus Benzol-Pentan in farblosen Blättchen vom Smp. 130—132°. Die Mischprobe mit authentischem Androstan-dion-(3,17) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

### Homo-(ω)-pregnadien-(5,17)-triol-(3β,21α,22) (XIII) vom Smp. 164°.

3,62 g trockene Mutterlaugen des Pentols (IV) aus zwei Ansätzen wurden in 200 cm³ absolutem Benzol gelöst, durch eine mit Benzol bereitete Säule von 70 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* filtriert und mit je 300 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen. Jedes Filtrat wurde für sich eingedampft, gewogen und untersucht.

Die Fraktion 1 gab aus Benzol-Äther farblose Blättchen vom Smp. 198—206°, die möglicherweise Ausgangsmaterial (II) darstellen und bei der Mischprobe mit diesem keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die Fraktionen 2—13 wurden nicht weiter untersucht.

Die große Fraktion 14 gab durch Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther reichliche Mengen des Triols (XIII) in Form wolliger Nadeln vom Smp. 162—164°. Eine weitere Menge desselben Produktes wurde in gleicher Weise aus Fraktion 15 gewonnen. Zusammen wurden davon 1,06 g erhalten. Aus den Mutterlaugen der beiden Fraktionen 14 und 15 ließen sich dann durch fraktionierte Krystallisation und anschließendes Umkrystallisieren aus wenig Alkohol-Aceton 100 mg eines isomeren Triols (XIIIb) vom Smp. ca. 195° gewinnen.

Die Fraktion 16 gab beim Umkrystallisieren aus Alkohol-Chloroform unter Zusatz einer Spur Wasser Krystalle vom Smp. 200° bis 204°. Die folgenden Fraktionen 17—29 gaben in gleicher Weise höher, bei etwa 225—250° schmelzende Krystalle. Alle diese Fraktionen wurden aber vereinigt und die ganze Menge (1,3 g) acetoniert, acetyliert und anschließend chromatographisch getrennt (vgl. Beschreibung weiter unten).

| Frakt. Nr. | Lösungsmittel | Gewicht des Rückstandes |
|---|---|---|
| 1. | abs. Benzol . . . . . | 172 mg |
| 2. | „ „ . . . . . | 42 „ |
| 3. | „ „ . . . . . | 11 „ |
| 4. | 50 % Benzol, 50 % Äther . . . . | 55 „ |
| 5. | abs. Äther . . . . . | 31 „ |
| 6. | „ „ . . . . . | 8 „ |
| 7. | „ „ . . . . . | 6 „ |
| 8. | 5 % Chloroform, 95 % Äther . . | 6 „ |
| 9. | 10 % „ 90 % „ . . | 11 „ |
| 10. | 30 % „ 70 % „ . . | 50 „ |
| 11. | 66 % „ 34 % „ . . | 19 „ |
| 12. | 100 % „ . . . . . | 25 „ |
| 13. | 100 % „ . . . . . | 37 „ |
| 14. | 5 % Methanol, 95 % Chloroform | 1200 „ |
| 15. | 10 % „ 90 % „ | 648 „ |
| 16. | 20 % „ 80 % „ | 242 „ |
| 17. | 30 % „ 70 % „ | 442 „ |
| 18. | 40 % „ 60 % „ | 165 „ |
| 19. | 50 % „ 50 % „ | 144 „ |
| 20. | 50 % „ 50 % „ | 73 „ |
| 21. | 50 % „ 50 % „ | 60 „ |
| 22. | 50 % „ 50 % „ | 30 „ |
| 23. | 50 % „ 50 % „ | 40 „ |
| 24. | 50 % „ 50 % „ | 25 „ |
| 25. | 50 % „ 50 % „ | 30 „ |
| 26. | 50 % „ 50 % „ | 22 „ |
| 27. | 50 % „ 50 % „ | 11 „ |
| 28. | 50 % „ 50 % „ | 10 „ |
| 29. | 50 % „ 50 % „ | 8 „ |

Das Triol (XIII) wurde zur Analyse nochmals aus Alkohol-Äther umkrystallisiert. Die farblosen, feinen Nadeln schmolzen unverändert bei 162—164° und zeigten eine spez. Drehung von:

$$[\alpha]_D^{14} = -76{,}1° \pm 3° \text{ (c = 0,801 in Dioxan).}$$

8,11 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = -0{,}61° \pm 0{,}02°$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 95° getrocknet.

5,013 mg Subst. gaben 13,925 mg $CO_2$ und 4,54 mg $H_2O$
$C_{22}H_{34}O_3$ (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89 %
Gef. „ 75,81 „ 10,13 %

### Homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21β, 22) (XIIIb) vom Smp. 195°.

Das isomere Triol schmolz nach Umkrystallisieren aus Äthanol-Aceton bei 194,5—196° und zeigte eine spez. Drehung von:

$$[\alpha]_D^{14} = -48{,}2° \pm 3° \text{ (c = 0,935 in Dioxan).}$$

9,462 mg zu 1,0125 cm³; $l$ = 1 dm; $\alpha_D^{14} = -0{,}45° \pm 0{,}02°$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

4,224 mg Subst. gaben 11,785 mg $CO_2$ und 3,71 mg $H_2O$
$C_{22}H_{34}O_3$ (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89 %
Gef. „ 76,14 „ 9,83 %

Die Konstitution und Konfiguration folgt aus dem Resultat des weiter unten beschriebenen Abbaus mit Perjodsäure sowie der anderen Umsetzungen (vgl. Schluß des experimentellen Teils).

### Abbau des Homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triols-(3β, 21α, 22) (XIII).

a) Zum Pregnadien-(5, 17)-ol-(3β)-al-(21)-acetat (XIV). 110 mg Triol (XIII) vom Smp. 162—164° wurden in 20 cm³ Dioxan gelöst, mit der Lösung von 160 mg Perjodsäure in 2 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurden 3 cm³ 5-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung zugegeben, wodurch sich die Mischung milchig trübte. Es wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur auf 5 cm³ eingeengt und zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zunächst auf dem Wasserbad und hierauf nach Zusatz von etwas Benzol im Vakuum völlig eingedampft. Der Rückstand krystallisierte aus wenig Äther in sternförmig gruppierten Nadeln, die nicht ganz scharf bei etwa 175° schmolzen und 80 mg wogen. Da in der Literatur nur der acetylierte Aldehyd beschrieben ist, wurden die 80 mg in 1 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und die bald einsetzende Krystallisation durch Zusatz von Pentan möglichst vervollständigt. Das Krystallisat wurde im Molekularkolben bei 0,04 mm Druck und 65° Badtemperatur sublimiert und, da es noch unscharf schmolz, chromatographisch

gereinigt. Die mit absolutem Benzol eluierbaren Anteile gaben durch Krystallisation aus Äther-Pentan farblose Nadeln, die immer noch unscharf bei 180—187° schmolzen. Der Schmelzpunkt wurde durch weiteres Umkrystallisieren nicht verbessert. Vergleichsproben von authentischem Material, die von Herrn Dr. *Reich*[11] sowie von Herrn Dr. *Miescher*[12] freundlichst zur Verfügung gestellt wurden, schmolzen gleich, und die Mischprobe zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

b) Zum 3-Keto-androstanyl-17-essigsäure-methylester (XI). 58 mg Triol (XIII) vom Smp. 162—164° wurden in 4 cm³ Alkohol und 0,4 cm³ Eisessig mit 19 mg Platinoxyd hydriert. Die für 2 Mol.-Äquiv. Wasserstoff berechnete Menge war nach einer Stunde aufgenommen, und die Hydrierung stand still. Es wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wog 60 mg und lieferte durch Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther 51 mg farblose Nadeln vom Smp. 187—197°. 38 mg dieses Produktes wurden in 1,5 cm³ Eisessig gelöst und mit 1,6 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 36 mg $CrO_3$ entsprechend 3 Mol.-Äquiv.) versetzt, wobei sofort ein bräunlicher Niederschlag ausfiel. Nach 16-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde im Vakuum stark eingeengt, mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit etwas Wasser gewaschen und mehrmals mit kleinen Portionen verdünnter Natronlauge ausgezogen. Im Äther verblieben keine neutralen Anteile. Die alkalischen Auszüge wurden mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Erhalten wurden 22 mg krystallisierte Säure, die roh bei 162—174° schmolz. Sie wurde sofort mit Diazomethan verestert. Der Methylester krystallisierte aus Methanol in farblosen, an den Enden schief abgeschnittenen Stäbchen vom Smp. 138,5—140°. Die Mischprobe mit authentischem 3-Keto-androstanyl-17-essigsäure-methylester (vgl. anschließende Beschreibung) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

### 3-Keto-androstanyl-17-essigsäure-methylester (XI)[13] aus 3β-Acetoxy-androstanyl-17-essigsäure-methylester (XXIV).

45 mg 3β-Acetoxy-androstanyl-17-essigsäure-methylester (XXIV)[14] wurden 15 Minuten mit der Lösung von 40 mg Kalium-

[11] *H. Reich*, Helv. **23**, 219 (1940).
[12] *K. Miescher, A. Wettstein, C. Scholz*, Helv. **22**, 894 (1939).
[13] Dieses Präparat wurde von Herrn Dr. *J. Press* bereitet.
[14] *Pl. A. Plattner, W. Schreck*, Helv. **22**, 1178 (1939).

hydroxyd in 2 cm³ Methanol gekocht. Nach Vertreiben des Methanols wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Diazomethan bis zur eben bleibenden Gelbfärbung versetzt, nach 5 Minuten mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Erhalten wurden 37 mg Oxyester, der roh bei 80—110° schmolz. Er wurde in 0,5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,52 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 10,4 mg $CrO_3$) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt.

Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Erhalten wurden 34 mg Ketoester, der roh bei 130 bis 138° schmolz. Chromatographische Reinigung und Umkrystallisieren aus stark gekühltem Pentan sowie aus Methanol gab 10 mg farblose Stäbchen vom Smp. 139—140°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,466 mg Subst. gaben 12,48 mg $CO_2$ und 3,92 mg $H_2O$
$C_{22}H_{34}O_3$ (346,49) Ber. C 72,26 H 9,89 %
Gef. „ 72,26 „ 9,82 %

### Abbau des Homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triols-(3β, 21β, 22) (XIIIb) vom Smp. 195°.

35 mg des Triols vom Smp. 195° wurden, wie beim Isomeren (XIII) beschrieben, mit Perjodsäure abgebaut. Erhalten wurden 26 mg krystallisierter Oxyaldehyd, der unscharf bis 175° schmolz. Die Acetylierung desselben lieferte 28 mg acetylierten Aldehyd (XIV), der roh bei 169—175° schmolz. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Äther-Pentan, sowie aus wenig Aceton-Äther lieferte als schwerstlösliche Spitzenfraktion farblose Nadeln vom Smp. 175—179°. Die aus den Mutterlaugen erhaltene Hauptmenge wurde ebenfalls in Form farbloser Nadeln vom Smp. 178—188° erhalten, der durch weiteres Umkrystallisieren nicht schärfer wurde (ähnliche Beobachtungen sind bei dem in anderer Weise gewonnenen Aldehyd (XIV) früher auch schon gemacht worden; möglicherweise liegt ein Gemisch verschiedener stereoisomerer Formen vor oder es tritt leicht Umlagerung oder Zersetzung ein). Die Mischproben mit authentischem (XIV) gaben in keinem Fall eine Schmelzpunktserniedrigung, während bei der Mischprobe mit dem ähnlich schmelzenden *t*-Dehydro-androsteron-acetat eine starke Erniedrigung beobachtet wurde. Das Produkt reduzierte, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung genau wie authentisches

(XIV) bei Zimmertemperatur langsam, rasch jedoch bei leichtem Wärmen.

### Trennung der weiteren Nebenprodukte des Pentols (IV).

Die 1,3 g Pentol-Gemisch aus der Chromatographie der Mutterlaugen von (IV) wurden, wie weiter unten bei (V) beschrieben, acetoniert und, wie bei (VI) beschrieben, acetyliert. Es resultierten 1,5 g rohes, acetoniertes, und acetyliertes Material, das in 20 cm³ absolutem Benzol gelöst und nach Zusatz von 80 cm³ Petroläther durch eine mit Petroläther bereitete Säule von 38 g Aluminiumoxyd filtriert und nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurde.

Aus den mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteilen konnten durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther farblose Nadeln vom Smp. 219—225° erhalten werden. Die Mischprobe mit (VI) gab eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung, während bei der Mischprobe mit (XVIII) keine Erniedrigung beobachtet wurde. Es handelt sich somit um das Derivat des 21 α-Pentols.

Die folgenden mit absolutem Benzol eluierten Fraktionen enthielten zunächst Gemische von (VI) und (XVIII), die durch fraktionierte Krystallisation möglichst getrennt wurden. Die weiteren mit absolutem Benzol sowie mit Äther erhaltenen Eluate lieferten durch Umkrystallisieren reines (VI) vom Smp. 215—219° (Mischprobe). Im ganzen wurden etwa 25 mg (XVIII) und etwa 600 mg (VI) gewonnen. Die Chromatographie lieferte außerdem noch kleine Mengen anderer Nebenprodukte, die nicht weiter untersucht wurden.

### 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22) (V).

170 mg im Hochvakuum getrocknetes Pentol (IV) wurden in 60 cm³ Aceton suspendiert, mit 2 g wasserfreiem Kupfer(II)-sulfat versetzt und 4 Tage auf der Maschine geschüttelt. Hierauf wurde filtriert, mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat 30 Minuten mit 1 g fein gepulverter Pottasche geschüttelt. Es wurde wiederum filtriert, die Lösung zunächst auf dem Wasserbad auf ein kleines Volumen eingeengt und zum Schluß im Vakuum völlig getrocknet. Der Rückstand wog 178 mg. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte farblose Stäbchen, deren Enden doppelt zugespitzt waren und die einen doppelten Schmelzpunkt zeigten. Die Substanz schmolz zunächst bei 180,5—182°, erstarrte wieder, um bei 191—192° definitiv zu schmelzen. Zur Analyse wurde nochmals aus

Aceton-Äther umkrystallisiert, mit Äther gewaschen und im Hochvakuum bei 125° getrocknet. Der Schmelzpunkt wurde dadurch nicht verändert.

3,762 mg Subst. gaben 9,75 mg $CO_2$ und 3,21 mg $H_2O$
$C_{25}H_{40}O_5$ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59 %
Gef. „ 70,73 „ 9,55 %

Die spez. Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{11} = -37{,}6^\circ \pm 1{,}5^\circ$ (c = 1,832 in Aceton).

18,320 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l$ = 1 dm; $\alpha_D^{11} = -0{,}69^\circ \pm 0{,}03^\circ$

21,22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β,17β,20β,21β,22)-diacetat-(3,20) (VI).

150 mg 21,22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β,17β,20β,21β,22) (V) wurden mit 2 cm³ absolutem Pyridin und 1 cm³ Essigsäure-anhydrid 3 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß auf 70° erwärmt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Benzol-Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wurde in Benzol-Petroläther gelöst und nach der Durchlaufmethode über eine Säule von 5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit absolutem Benzol sowie mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate wurden aus Benzol-Äther umkrystallisiert und mit Äther-Pentan gewaschen. Es wurden 100 mg farbloser Krystalle erhalten, die bei 215—219° schmolzen. Während des Schmelzens trat meist Umwandlung in lange, dünne Nadeln ein. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,776 mg Subst. gaben 12,005 mg $CO_2$ und 3,73 mg $H_2O$
$C_{29}H_{44}O_7$ (504,64) Ber. C 69,02 H 8,79 %
Gef. „ 68,60 „ 8,74 %

Die spez. Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{16} = -12{,}0^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,083 in Aceton).

10,827 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l$ = 1 dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}13^\circ \pm 0{,}03^\circ$

Das Produkt gibt, in möglichst wenig Chloroform gelöst, mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung.

21,22-Monoaceton-allo-homo-(ω)pregnan-pentol-(3β,17β,20β,21β,22)-diacetat-(3,20) aus (VI).

26 mg der acetylierten Acetonverbindung (VI) wurden in 1 cm³ Eisessig und 2 cm³ Essigester mit 25 mg Platinoxyd bei 10° hydriert. Nach 1 Stunde war die Wasserstoffaufnahme beendet und

die für 1 Mol.-Äquiv. berechnete Menge aufgenommen. Es wurde filtriert und mit Äther gewaschen. Das mit Äther verdünnte Filtrat wurde mit Sodalösung in Gegenwart von Eis ausgeschüttelt, hierauf mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und die beginnende Krystallisation durch Zusatz von Pentan möglichst vervollständigt. Es wurden 24 mg farblose Nadelbüschel erhalten, die bei 211° schmolzen. Sie gaben in einer Spur Chloroform gelöst mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung. Die Mischprobe mit 21,22-Monoaceton-allo-homo-(ω)-pregnan-pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22)-diacetat-(3,20)[2] vom Smp. 213° gab keine Erniedrigung. Da dieses Produkt jedoch auch bei der Mischprobe mit (VI) keine Schmelzpunktserniedrigung gibt, wurde zunächst noch die Drehung bestimmt und das regenerierte Material anschließend verseift.

Die spez. Drehung des durch Hydrierung gewonnenen Produkts betrug:

$$[\alpha]_D^{16} = +\ 33{,}0^\circ \pm 2^\circ \text{ (c = 1,395 in Aceton).}$$

13,943 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l$ = 1 dm; $\alpha_D^{16} = +\ 0{,}46^\circ \pm 0{,}02^\circ$

Das Resultat stimmt gut mit dem von *J. v. Euw* und *T. Reichstein* [2] gefundenen Wert von $[\alpha]_D^{14} = +\ 35{,}8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,9777 in Chloroform) überein.

Verseifung des Hydrierungsproduktes. 17,6 mg des obigen Hydrierungsproduktes wurden mit der Lösung von 13 mg Kaliumhydroxyd in 3,5 cm³ Methanol 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschließend 45 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von etwas Wasser wurde mit Kohlendioxyd neutralisiert, bis mit Resorcingelb kein freies Alkali mehr nachzuweisen war. Dann wurde das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und die einsetzende Krystallisation durch Pentanzusatz möglichst vervollständigt. Es wurden 15 mg Krystalle erhalten, die aber noch etwas unscharf schmolzen und über eine kleine Säule chromatographisch gereinigt wurden. Die mit Äther-Chloroform eluierbaren Anteile gaben beim Umkrystallisieren aus Benzol-Äther filzige Nädelchen, die bei 205—207° schmolzen. Die Mischprobe mit 21,22-Monoaceton-allo-homo-(ω)-pregnan-pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22) vom Smp. 206—207° [2] gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

### Homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22)-diacetat-(3,20) (VII).

198 mg 21,22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22)-diacetat-(3,20) (VI) wurden in 4 cm³ Eisessig gelöst, mit 1 cm³ Wasser versetzt und auf 65° erwärmt. Nach jeweils 15 Minuten konnte noch dreimal je 1 cm³ Wasser zugefügt werden, ohne eine Fällung zu verursachen. Im ganzen wurde 2 Stunden bei 65° gehalten. Dann wurde im Vakuum bei maximal 60° Badtemperatur völlig eingedampft. Der Rückstand wog 190 mg und krystallisierte nicht, weshalb er direkt zum Abbau mit Perjodsäure verwendet wurde.

### Pregnen-(5)-triol-(3β, 17β, 20β)-al-(21)-diacetat-(3,20) (VIII) aus (VII).

Die 190 mg amorphes Diacetat (VII) wurden in 16 cm³ reinstem, frisch über Natrium destilliertem Dioxan gelöst, mit der Lösung von 200 mg Perjodsäure in 3 cm³ Wasser versetzt und 14 Stunden bei 15° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei maximal 30° Badtemperatur auf 8 cm³ eingeengt und zweimal mit je 150 cm³ frisch destilliertem Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden mehrmals mit kleinen Portionen Wasser, dann einmal mit 3 cm³ 5-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und noch zweimal mit je 4 cm³ Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der fast farblose Rückstand wog 170 mg. Nach Verflüssigung mit absolutem Äther trat bald Krystallisation ein, die durch Zusatz von etwas Pentan möglichst vervollständigt wurde. Die Krystalle schmolzen bei 159—163°. Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab 95 mg farblose, dicke Körner vom Smp. 164—165° unter leichter Zersetzung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,100 mg Subst. gaben 7,875 mg $CO_2$ und 2,29 mg $H_2O$
$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,41 H 8,39 %
Gef. „ 69,32 „ 8,27 %

Die spez. Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{15} = -24{,}4° \pm 3°$ (c = 0,862 in Dioxan).

8,731 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0{,}21° \pm 0{,}02°$

Die Substanz reduziert, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur. Beim Erwärmen mit etwas 1,4-Dioxynaphtalin in Eisessig und einem Tropfen Salzsäure

entsteht eine starke Rotfärbung[15]. Die amorphe Mutterlauge wurde für sich weiter verarbeitet.

Pregnen-(5)-triol-(3β, 17β, 20β)-al-(21) (IX).

95 mg krystallisierter Aldehyd (VIII) wurden in 10 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 120 mg Kaliumhydrogencarbonat in 3 cm³ Wasser versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die zuerst klare Lösung trübte sich nach etwa ½ Stunde und hatte nach der angegebenen Zeit einen merkbaren krystallinen Niederschlag abgesetzt. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur auf etwa 8—10 cm³ eingeengt, der Niederschlag abgenutscht, mehrmals mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50° getrocknet. Es wurden 71 mg dieses Produktes erhalten. Die Mutterlauge wurde im Vakuum völlig von Methanol befreit und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde dreimal mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Mutterlaugen des krystallisierten Aldehyds (57 mg) wurden analog verseift und das Verseifungsprodukt mit dem letztgenannten Teil vereinigt. Erhalten wurden 60 mg amorpher Aldehyd (IX).

Pregnen-(5)-triol-(3β, 17β, 21)-on-(20)-diacetat-(3, 21) (X).

Die 71 mg der im Hochvakuum getrockneten, krystallinen Anteile des Aldehyds (IX) (der wahrscheinlich in 3-Stellung noch teilweise acetyliert war) wurden mit 4 cm³ absolutem Pyridin im Vakuum eingeschmolzen und 6 Stunden im siedenden Toluolbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Rohr geöffnet, 1 cm³ Essigsäure-anhydrid zugegeben und die Mischung 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft, in viel Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 76 mg und gab durch Umkrystallisieren aus wenig Äther 30 mg farbloser Nadeln, die sich beim Erwärmen nach teilweisem Schmelzen bei 175° in lange Spieße umwandelten, welche bei 193—200° endgültig schmolzen. Sie wurden zunächst im Molekularkolben bei 0,01 mm und 190° Badtemperatur sublimiert, dann aus wenig Aceton und schließlich nochmals aus Benzol umkrystallisiert. Die so erhaltenen farblosen Stäbchen oder Rhomboeder zeigten, ohne zu schmelzen, bei etwa 178° merkbare Umwandlung und schmolzen bei 198—200°. Weniger reine Proben zeigten meist das oben beschriebene Verhalten der Rohkrystalle. Zur Analyse und

[15] *H. Raudnitz, G. Puluj*, B. **64**, 2212 (1931).

Drehung wurde die reinste Probe im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,427 mg Subst. gaben 11,27 mg $CO_2$ und 3,23 mg $H_2O$ *(Ciba)*
$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,41 H 8,39 %
Gef. „ 69,47 „ 8,16 %

Die spez. Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{16} = -15{,}3° \pm 3°$ (c = 0,917 in Chloroform).

9,168 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}14° \pm 0{,}03°$

Die Substanz zeigt, in wenig Methanol gelöst, gegenüber alkalischer Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur starkes Reduktionsvermögen.

Die 60 mg amorphen Aldehyds wurden genau gleich umgelagert und acetyliert. Das rohe Acetylierungsprodukt (65 mg) wurde mit den amorphen Mutterlaugen von (X) zusammen chromatographiert.

Aus den mit absolutem Benzol eluierbaren Anteilen wurde etwas *t*-Dehydro-androsteron-acetat vom Smp. 170—171° isoliert. Die mit Benzol-Äther erhaltenen Eluate gaben nach Umkrystallisieren noch 10 mg reines Diacetat (X).

Pregnen-(5)-diol-(3β,17β)-on-(20) (XXI) aus (X).

0,5 g Magnesium wurden mit wenig Jod aktiviert und in der Wärme in einem mit aufgeschliffenem Rückflußkühler versehenen Rundkolben mit 5 cm³ absolutem Äther bedeckt. Vermittelst eines durch den Kühler eintauchenden Glasrohres wurde Methylbromid eingeleitet, das vorher eine Wasserflasche mit konz. Schwefelsäure passiert hatte. Nachdem alles Magnesium gelöst war, wurde das Gaseinleitungsrohr entfernt, die Mischung auf dem Wasserbad zum Sieden gebracht und die Lösung von 125 mg Pregnen-(5)-triol-(3β, 17β, 21)-on-(20)-diacetat-(3, 21) (X) in 8 cm³ absolutem Toluol einlaufen gelassen. Hierauf wurde das Kühlwasser abgestellt, so daß der vorhandene Äther abdestillieren konnte, und die Mischung, in der sich ein dichter Niederschlag gebildet hatte, noch 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Dann wurde abgekühlt, mit gesättigter Ammoniumchloridlösung zerlegt und zweimal mit viel Äther ausgeschüttelt. Die Toluol-Ätherlösung wurde mit wenig konz. Ammoniumchlorid, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, auf dem Wasserbad stark eingeengt und zum Schluß im Vakuum ganz eingedampft. Der Rückstand wog 120 mg und schmolz roh bei 175—197°. Eine Probe zeigte, in wenig Methanol gelöst, auf Zusatz von alkalischer Silberdiamminlösung noch merk-

liches Reduktionsvermögen. Offenbar lag ein Gemisch der zwei Tetrole (XXa) und (XXb) mit dem Trioxyketon, das dem Diacetat (X) zugrunde liegt, vor.

Die genannten 120 mg wurden in 10 cm³ Dioxan gelöst, mit der Lösung von 132 mg Perjodsäure in 1,5 cm³ Wasser versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum auf etwa 2 cm³ eingeengt, mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit etwas Wasser gewaschen, dann viermal mit kleinen Portionen Sodalösung ausgeschüttelt, erneut mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Sie hinterließ einen neutralen Rückstand von 68 mg. Aus den Sodaauszügen wurde durch Zusatz von Salzsäure und Ausäthern 32 mg Säure gewonnen, die roh gegen 230° schmolz. Der mit Diazomethan bereitete Methylester schmolz nach einmaligem Umkrystallisieren aus Aceton bei 231—238°. Die Mischprobe mit 3β, 17β-Dioxyätio-cholen-(5)-säure-methylester[16] gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die 68 mg Neutralsubstanz wurden mehrmals aus Alkohol-Benzol umkrystallisiert und gaben 20 mg farbloser Nadeln, die meist einen doppelten Schmelzpunkt zeigten. Bei etwa 270° wurde manchmal völliges, meist aber nur teilweises Schmelzen beobachtet unter anschließender Umwandlung in lange Nadeln, die erst bei 286° fertig schmolzen.

Die spez. Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{16} = -34{,}9° \pm 4°$ (c = 0,5153 in Gemisch von zwei Teilen absolutem Alkohol und einem Teil Dioxan).

5,150 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}18° \pm 0{,}02°$

Ein nach *Hegner* und *Reichstein*[17] bereitetes Präparat zeigte genau gleiches Verhalten, und die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Substanz reduziert, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiamminlösung bei Zimmertemperatur nicht.

### Pregnen-(5)-diol-(3β, 17β)-(20)-mono-acetat-(3) (XXII).

7 mg nicht ganz reines Pregnen-(5)-diol-(3β, 17β)-on-(20) (XXI) wurden in 0,3 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,2 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 10 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rück-

[16] *T. Reichstein, C. Meystre,* Helv. **22,** 728 (1939).
[17] Helv. **24,** 828 (1941).

stand in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie über eine kleine Säule von Aluminiumoxyd vorgereinigt. Die mit absolutem Benzol sowie mit Äther eluierbaren Anteile wurden im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 170° Badtemperatur sublimiert und zweimal aus Benzol-Pentan umkrystallisiert. Es wurden farblose, manchmal etwas langgestreckte Blättchen erhalten, die meist bei 231—233° schmolzen. Stark verriebene Proben schmolzen oft nur teilweise bei dieser Temperatur, wandelten sich in Nadeln um und schmolzen dann erst bei etwa 270° fertig. Ob lediglich Krystallisomerie vorliegt oder ob während des Schmelzens eine Umwandlung in einen anderen Stoff stattfindet, wurde nicht untersucht. Eine nach *Hegner* und *Reichstein* [7] bereitete Probe zeigte [1] beim Schmelzen genau gleiches Verhalten, und die Mischprobe gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Allopregnan-tetrol-(3β, 17β, 20β, 21)-triacetat-(3, 20, 21) (K-Triacetat) (XXIII) aus (VIII).

15 mg Platinoxyd wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig vorhydriert. Hierauf wurden 32 mg Pregnen-(5)-triol-(3β, 17β, 20β)-al-(21)-diacetat-(3, 20) (VIII) in 2 cm³ Eisessig zugefügt und in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 2 Stunden war die für 2 Mol.-Äquiv. berechnete Menge Gas aufgenommen, und die Hydrierung stand still. Es wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum völlig eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 0,5 cm³ Essigsäureanhydrid versetzt und 2 Stunden auf 60° erwärmt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zur Vorreinigung wurden die erhaltenen 38 mg über eine Säule von 900 mg Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit absolutem Benzol sowie mit Benzol-Äther (1 : 1) erhaltenen Eluate gaben aus Äther-Pentan 18 mg sternförmig gruppierter, langgestreckter, rechteckiger Blättchen, die bei 172—174° schmolzen. Die Mischprobe mit authentischem K-Triacetat [18] vom Smp. 174—175° gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{14} = +\ 53{,}7^\circ \pm 3^\circ \text{ (c = 0,8566 in Aceton).}$$

8,561 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l$ = 1 dm; $\alpha_D^{14} = +\ 0{,}460^\circ \pm 0{,}02^\circ$

[18] *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 546 (1938).

Dies steht in guter Übereinstimmung mit dem früher gefundenen Wert[18] für K-Triacetat von

$$[\alpha]_D^{9} = +\ 53{,}2^0 \pm 1^0 \text{ (Aceton)}.$$

Das sehr ähnlich bei 178° schmelzende, in 20-Stellung isomere Allo-pregnan-tetrol-(3β, 17β, 20α, 21)-triacetat-(3, 20, 21)[19] gab sowohl mit natürlichem K-Triacetat (Smp. 174—175°) wie mit dem durch Hydrierung aus (VIII) erhaltenen Material nur eine sehr geringe, wenn auch immer reproduzierbare Schmelzpunktserniedrigung (die Mischung schmolz bei etwa 165—173°). Dieser Stoff ist jedoch durch seine stark verschiedene Drehung:

$$[\alpha]_D^{22} = -\ 1{,}3^0 \pm 2^0 \text{ (Aceton)}$$

von K-Triacetat leicht zu unterscheiden.

### 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21α, 22) (XV).

550 mg Homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21α, 22) (XIII) vom Smp. 162—164° wurden in 110 cm³ trockenem Aceton gelöst, mit 6 g wasserfreiem Kupfer(II)-sulfat versetzt und 2 Tage auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde filtriert, mit Aceton nachgewaschen, das Filtrat mit 1 g fein gepulverter Pottasche 30 Minuten geschüttelt und erneut filtriert. Die klare Lösung wurde eingedampft. Der Rückstand wog 700 mg. Beim Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden Nadeln erhalten, die bei 90,5—93,5° schmolzen. Das Produkt scheidet sich dabei leicht gallertig ab. Einmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Petroläther gab farblose Nädelchen vom Smp. 93—95°. Erhalten wurden 577 mg Krystalle, sowie 100 mg ölige Mutterlaugen. Beide Teile wurden für sich acetyliert.

### 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21α, 22)-monoacetat-(3) (XVI).

570 mg der obigen krystallisierten Acetonverbindung (XV) wurden in 4 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 2 cm³ Essigsäureanhydrid versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Äther-Pentan wurden 450 mg farblose Blättchen erhalten, die nochmals aus Äther-Methanol umkrystallisiert wurden. Auch dieses Lösungsgemisch gab Blättchen, die bei 167—168° schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

[19] *T. Reichstein, K. Gätzi,* Helv. **21**, 1185 (1938).

3,190 mg Subst. gaben 8,850 mg $CO_2$ und 2,61 mg $H_2O$
$C_{27}H_{40}O_4$ (428,59) Ber. C 75,66 H 9,41 %
Gef. „ 75,71 „ 9,15 %

Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{14} = -56{,}1^\circ \pm 2^\circ \ (c = 2{,}035 \text{ in Aceton}).$$

20,342 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm: $\alpha_D^{14} = -1{,}14^\circ \pm 0{,}03^\circ$

Die Mutterlaugen wurden zusammen mit den 100 mg acetylierten öligen Anteilen von (XV) vereinigt und chromatographiert, wobei aus den ersten mit Benzol-Petroläther (1 : 9) erhaltenen Eluaten noch etwa 70 mg reines (XVI) erhalten wurden.

### 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21α, 22) (XVII).

610 mg 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21α, 22)-monoacetat-(3) (XVI) wurden in 45 cm³ absolutem Äther gelöst, mit 430 mg Osmiumtetroxyd versetzt und 6 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Mischung färbte sich während dieser Zeit allmählich braun. Die Aufarbeitung geschah wie beim Pentol (IV) beschrieben, nur daß wegen der größeren Löslichkeit viel weniger oft mit Chloroform ausgeschüttelt werden mußte (es wurden viermal 100 cm³ Chloroform verwendet). Das Rohprodukt wog 610 mg. Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser lieferte farblose Stäbchen, die offenbar ein Hydrat darstellten. Diese schmolzen zunächst unscharf bei 82—104°, erstarrten darauf wieder, um bei 171—178° endgültig zu schmelzen.

### 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21α, 22)-diacetat-(3, 20)(XVIII).

620 mg der oben genannten rohen Aceton-Verbindung (XVII) wurden in 3 cm³ Pyridin gelöst, mit 2 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 4 Stunden auf 75° erwärmt. Das in üblicher Weise erhaltene Rohprodukt wog 685 mg. Umkrystallisieren aus Benzol-Äther-Pentan lieferte 315 mg Nadeln vom Smp. 210—220°, die für den weiteren Abbau rein genug waren. Die Mischprobe mit dem in 21-Stellung isomeren Diacetat (VI) gab eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{16} = -38{,}6^\circ \pm 4^\circ \ (c = 0{,}5446 \text{ in Aceton}).$$

5,514 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}21^\circ \pm 0{,}02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 125° getrocknet.

3,444 mg Subst. gaben 8,74 mg $CO_2$ und 2,67 mg $H_2O$
$C_{29}H_{44}O_7$ (504,64) Ber. C 69,02 H 8,79 %
Gef. „ 69,25 „ 8,69 %

Die Mutterlaugen (370 mg) wurden nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Die ersten, mit Benzol-Petroläther erhaltenen Eluate lieferten noch 95 mg nicht hydroxyliertes Material (XVI) vom Smp. 168—169° (Mischprobe). Die mit reinem Benzol-Äther (3 : 1) gewonnenen Eluate gaben nach Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther noch 52 mg reines (XVIII) in Form farbloser Nadeln vom Smp. 221—223,5°. Die Mischprobe mit dem isomeren Diacetat (VI) gab wiederum eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

Homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21α, 22)-diacetat-(3, 20) (XIX).

400 mg 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnen-(5)-pentol-(3β, 17β, 20β, 21α, 22)-diacetat-(3, 20) (XVIII) wurden in 8 cm³ Eisessig gelöst, auf 65° erwärmt und mit 2 cm³ Wasser versetzt. Unter Einhaltung dieser Temperatur wurden nach je 15 Minuten noch dreimal je 2 cm³ Wasser zugegeben und anschließend noch eine weitere Stunde auf 60° erwärmt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand (398 mg) in wenig absolutem Äther gelöst und gut verschlossen stehen gelassen, wobei bald Krystallisation eintrat. Die mit Äther gewaschenen Krystalle schmolzen zur Hauptsache bei 119—130°, wobei jedoch ein kleiner Rest verblieb, der sich erst bei etwa 150° verflüssigte. Einmaliges Umkrystallisieren aus Benzol-Äther lieferte farblose Körnchen vom Smp. 125—130°, wobei ebenfalls noch Spuren höher schmelzenden Materials zurückblieben. Insgesamt wurden 283 mg Krystalle erhalten. Zum Abbau wurden auch die öligen Anteile, aber für sich, verwendet.

Pregnen-(5)-triol-(3β, 17β, 20β)-al-(21)-diacetat-(3, 20) (VIII) aus (XIX).

283 mg des obigen krystallisierten Diacetats (XIX) wurden in 8 cm³ reinstem Dioxan gelöst, mit der Lösung von 310 mg Perjodsäure in 1 cm³ Wasser versetzt und 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die wie beim Abbau von (VII) durchgeführte Aufarbeitung gab 250 mg rohes Neutralprodukt und daraus 90 mg umkrystallisierten Aldehyd als farblose Stäbchen vom Smp. 158,5 bis 162° (Zers.). Die Mischprobe mit dem aus (VII) bereiteten Präparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{14} = -24{,}8° \pm 3° \text{ (c = 0,807 in Dioxan).}$$

8,170 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = -0{,}20° \pm 0{,}2°$

Dies steht in guter Übereinstimmung mit dem Wert, der für das aus (VII) bereitete Präparat gefunden wurde.

### 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21β, 22) (XVb).

58 mg Homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21β, 22) (XIIIb) vom Smp. 195° wurden in 30 cm³ Aceton gelöst, mit 0,5 g wasserfreiem Kupfer(II)-sulfat versetzt und 72 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde filtriert und die klare Acetonlösung zuerst auf dem Wasserbad, dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wog 60 mg, er gab aus Aceton-Hexan 25 mg farbloser, kugeliger Krystalldrusen vom Smp. 134—138°. Zur Acetylierung wurde die ganze Menge inkl. der Mutterlaugen verwendet.

### 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21β, 22)-acetat-(3) (XVIb).

60 mg rohes 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21β, 22) (XVb) wurden mit 1 cm³ absolutem Pyridin und 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Nach Zusatz von Methanol schieden sich farblose Nadeln ab, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Methanol bei 169—171° schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{13} = -33{,}5^\circ \pm 3^\circ \text{ (c = 1,043 in Aceton).}$$

10,427 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{13} = -0{,}35^\circ \pm 0{,}02^\circ$

3,256 mg Subst. gaben 9,010 mg $CO_2$ und 2,75 mg $H_2O$

$C_{27}H_{40}O_4$ (428,59) Ber. C 75,66 H 9,41 %

Gef. „ 75,52 „ 9,45 %

Die Mischprobe mit dem bei 167° schmelzenden isomeren Acetat (XVI) gab eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Auch die Drehung zeigt einen deutlichen Unterschied.

### 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnen-(5)pentol-(3β, 17β, 20β, 21β, 22) (V) aus (XVIb).

71 mg 21, 22-Monoaceton-homo-(ω)-pregnadien-(5, 17)-triol-(3β, 21β, 22) (XVIb) wurden in 11 cm³ absolutem Äther gelöst, mit 51 mg Osmiumtetroxyd versetzt und 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde eingedampft, der Rückstand mit der Lösung von 1,5 g krystallisiertem Natriumsulfit in 15 cm³ Wasser und 7,5 cm³ Alkohol versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wurde filtriert und der Niederschlag noch je einmal

mit 7,5 cm³ 50-, 60-, 70-, 80- und 90-proz. Alkohol sowie zweimal mit absolutem Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt und hierauf dreimal mit je 100 cm³ einer Mischung von Äther-Benzol (4 : 1) ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 72 mg. Umkrystallisieren aus Benzol gab 20 mg farbloser, flacher Nadeln; die bei 179—181° schmolzen, sofort wieder erstarrten, um bei 191—192° definitiv zu schmelzen. Die Mischprobe mit einem aus (IV) gewonnenen Präparat, das denselben doppelten Schmelzpunkt zeigte, gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Überführung ins Acetat (VI). 59 mg der aus (XVIb) gewonnenen Monoaceton-Verbindung (V) (es wurden auch die Mutterlaugen der oben erwähnten reinen Krystalle verwendet) wurden, wie bei (VI) beschrieben, bei 70° acetyliert. Das Rohprodukt wog 90 mg und wurde chromatographisch über Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode gereinigt. Die mit Benzol sowie mit Benzol-Äther eluierbaren Anteile lieferten durch Umkrystallisieren aus Benzol-Äther 24 mg reinstes Material, das scharf bei 215—216° schmolz, aber ebenso wie die früheren Präparate bei einer wenig tieferen Temperatur partielle Umwandlung in lange, feine Nadeln zeigte. Aus den Mutterlaugen wurden noch 27 mg Krystalle erhalten, die bei 212—214,5° schmolzen. Die Mischprobe mit dem aus (IV) gewonnenen Präparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,535 mg Subst. gaben 8,955 mg $CO_2$ und 2,73 mg $H_2O$

$C_{29}H_{44}O_7$ (504,64) Ber. C 69,02 H 8,79 %

Gef. „ 69,13 „ 8,64 %

Die spez. Drehung der reinsten Probe betrug:

$$[\alpha]_D^{18} = -6{,}6° \pm 2° \quad (c = 1{,}07 \text{ in Aceton}).$$

10,818 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0{,}07° \pm 0{,}02°$

Für das aus (IV) gewonnene Präparat (vgl. weiter oben) wurde ein um weniges abweichender Wert, nämlich

$$[\alpha]_D^{16} = -12° \pm 3°$$

gefunden, doch dürfte das hier beschriebene Produkt reiner und der entsprechende Wert somit zuverlässiger sein. Die Identität der beiden Präparate wird durch diese geringe Differenz nicht in Frage gestellt.

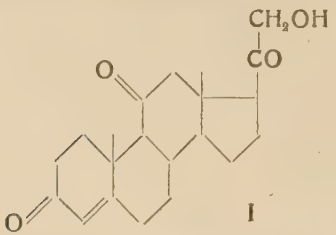
Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. *A. Schoeller*, Berlin, ausgeführt.

## Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20) und Pregnen-(4)-diol-(12$\beta$, 21)-dion-(3, 20).

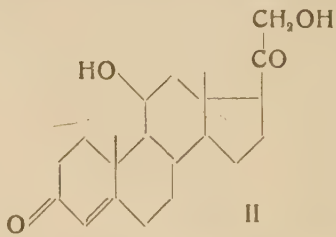
Von den sechs aus Nebennieren isolierten Steroiden, die das Leben nebennierenloser Ratten zu erhalten vermögen[1], zeigen nur diejenigen Vertreter starke Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel („Gluconeogenesis")[2], die in 11-Stellung Sauerstoff enthalten, wobei es aber ziemlich gleichgültig zu sein scheint, ob dieser in Form einer Keto- oder Hydroxyl-Gruppe vorliegt[3].

Zur Prüfung der Frage, wieweit diese Wirkung spezifisch ist und ob sie auch bei Stoffen eintritt, die das Sauerstoffatom des Ringes C in 12-Stellung statt in 11-Stellung tragen, wurden die drei Stoffe (XVI), (XVII) und (XVIII) bereitet. Die Substanzen (XVI) und (XVII) unterscheiden sich von den natürlichen Hormonen 11-Dehydro-corticosteron (I) und Corticosteron (II) nur durch die Lage des einen Sauerstoffatoms im Ring C.

Für die Teilsynthese der genannten Stoffe konnten früher ausgearbeitete Methoden[4] benützt werden, die nur in wenigen Einzel-




I




II

[1] Es sind dies nach unserer Nomenklatur: Corticosteron, 11-Dehydro-corticosteron, 11-Desoxy-corticosteron und die Substanzen Fa, M und S.

[2] *C. N. H. Long, B. Katzin, E. G. Fry,* Endocrinology **26**, 309 (1940); *D. J. Ingle,* Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **44**, 176 (1940); *B. B. Wells, E. C. Kendall,* Proc. Staff Meetings Mayo Clinic **15**, 565 (1940); *B. B. Wells,* ibid. **15**, 294 (1940). *H. Jensen, J. F. Grattan,* Amer. J. Physiol. **128**, 270 (1940); *J. F. Grattan, H. Jensen,* J. Biol. Chem. **135**, 511 (1940).

[3] Die Substanzen Corticosteron, Fa und M sind beispielsweise im Anti-Insulin-Test nach *J. F. Grattan* und *H. Jensen,* J. Biol. Chem. **135**, 511 (1940) mit 0,5 mg pro Maus wirksam. Dehydro-corticosteron dürfte in diesem Test eine ähnliche Wirksamkeit entfalten, während das im Lebenserhaltungstest, sowie im Everse-de Fremery-Test viel wirksamere Desoxy-corticosteron-acetat im Anti-Insulin-Test mit 2 mg noch unwerksam ist.

[4] Vgl. besonders *M. Steiger, T. Reichstein,* Helv. **20**, 1164 (1937).

heiten den Besonderheiten des neuen Materials anzupassen waren. Die Hauptschwierigkeit bestand in der Beschaffung des nötigen Ausgangsmaterials. Als solches diente die 3α, 12β-Diacetoxy-ätiocholansäure (III)[5], die durch Acetylierung der nach Hoehn und Mason[6] bereiteten Ätio-desoxy-cholansäure[7] gewonnen wurde.

Durch Einwirkung von Thionylchlorid wurde diese Säure (III) in ihr Chlorid (IV) übergeführt, das bei der Umsetzung mit Diazomethan das 21-Diazo-pregnan-diol-(3α, 12β)-on-(20)-diacetat (V) lieferte, das nicht gereinigt, sondern in rohem Zustande weiter verarbeitet wurde. Verseifung mit methylalkoholischer Kalilauge bei Zimmertemperatur lieferte daraus das freie Diazo-dioxy-keton (VI), während bei der Verseifung mit Kaliumcarbonat in Methanol bei Zimmertemperatur zur Hauptsache das 21-Diazo-pregnan-diol-(3α, 12β)-on-(20)-monoacetat-(12) (VII) resultierte. Aber sogar unter diesen sehr milden Bedingungen entstand bereits eine kleine Menge (VI). Die relativ leichte Verseifbarkeit der 12β-Acetoxy-Gruppe in (V) ist bemerkenswert, da diese in Desoxy-cholsäure viel schwerer verseift wird. Die sterische Hinderung der 12-Stellung ist bei der Desoxy-cholsäure daher vor allem durch die lange Seitenkette bedingt[8]. Auch diese beiden Diazoketone (VI) und (VII) wurden nicht fertig gereinigt, sondern im rohen Zustand weiter verarbeitet. Durch Erwärmen mit Eisessig wurden sie in Pregnan-triol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII) und Pregnan-triol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-diacetat-(12, 21) (IX) übergeführt, die in analysenreinem Zustand isoliert wurden. Durch Acetylierung gaben (VIII) und (IX) dasselbe Triacetat (XX). Oxydation mit Chromsäure lieferte aus (IX) das Pregnan-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XII), während aus (VIII) mit überschüssiger Chromsäure das Triketo-monoacetat (X) erhalten wurde. Bei der Einwirkung von nur etwa 1 Äquiv. Chromsäure auf (VIII) entstand ein Gemisch, aus dem sich ein Stoff der vermutlichen Formel (XIX) isolieren ließ, der bei erneuter Oxydation mit Chromsäure wieder das Triketon (X) lieferte. Zur Überführung von (VIII) in Pregnan-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) erwies sich die partielle Dehydrierung mit Aluminium-phenolat[9] und Aceton als be-

---

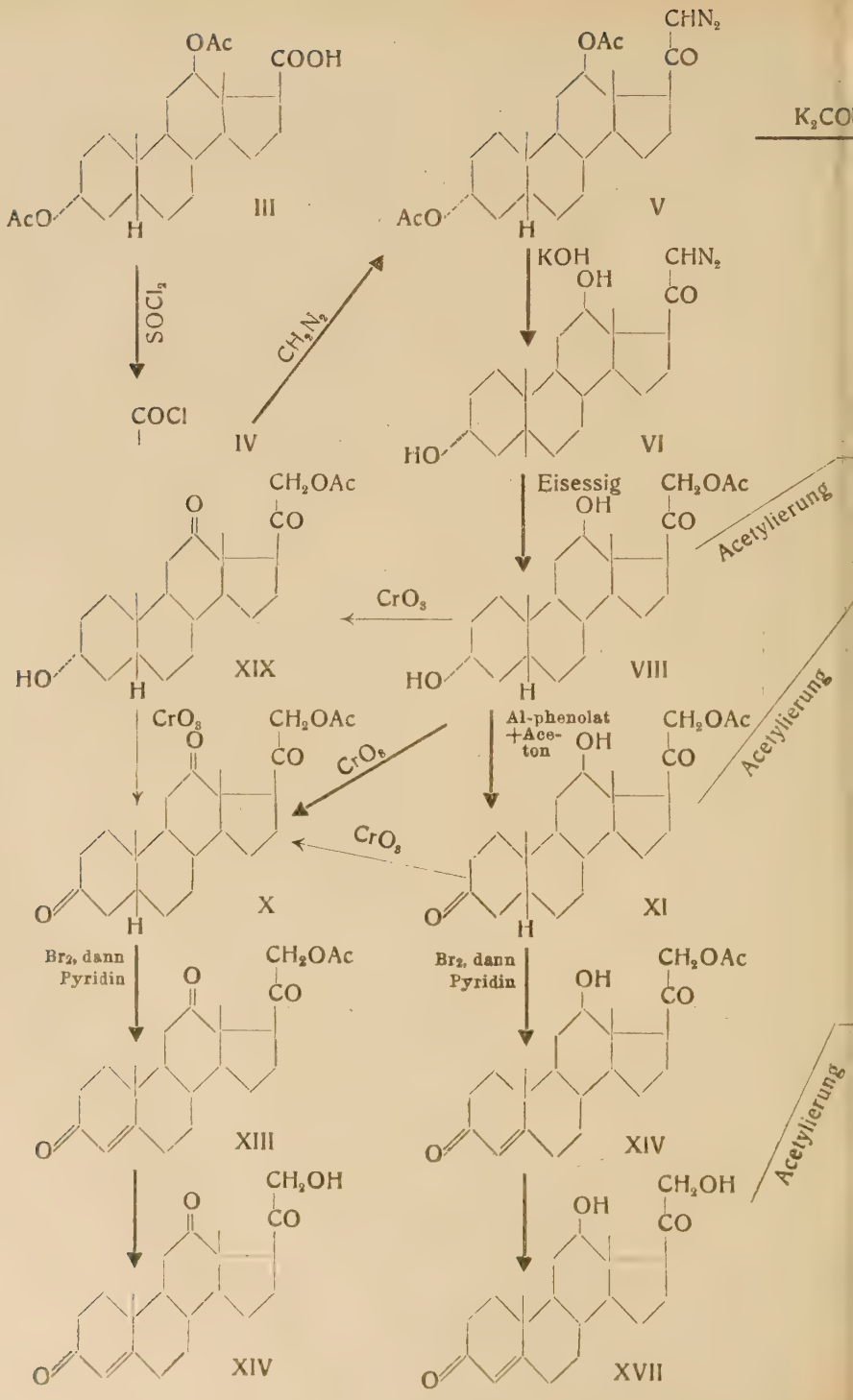
[5] *T. Reichstein, E. von Arx,* Helv. **23,** 747 (1940).

[6] *W. M. Hoehn, H. L. Mason,* Am. Soc. **60,** 1493 (1938).

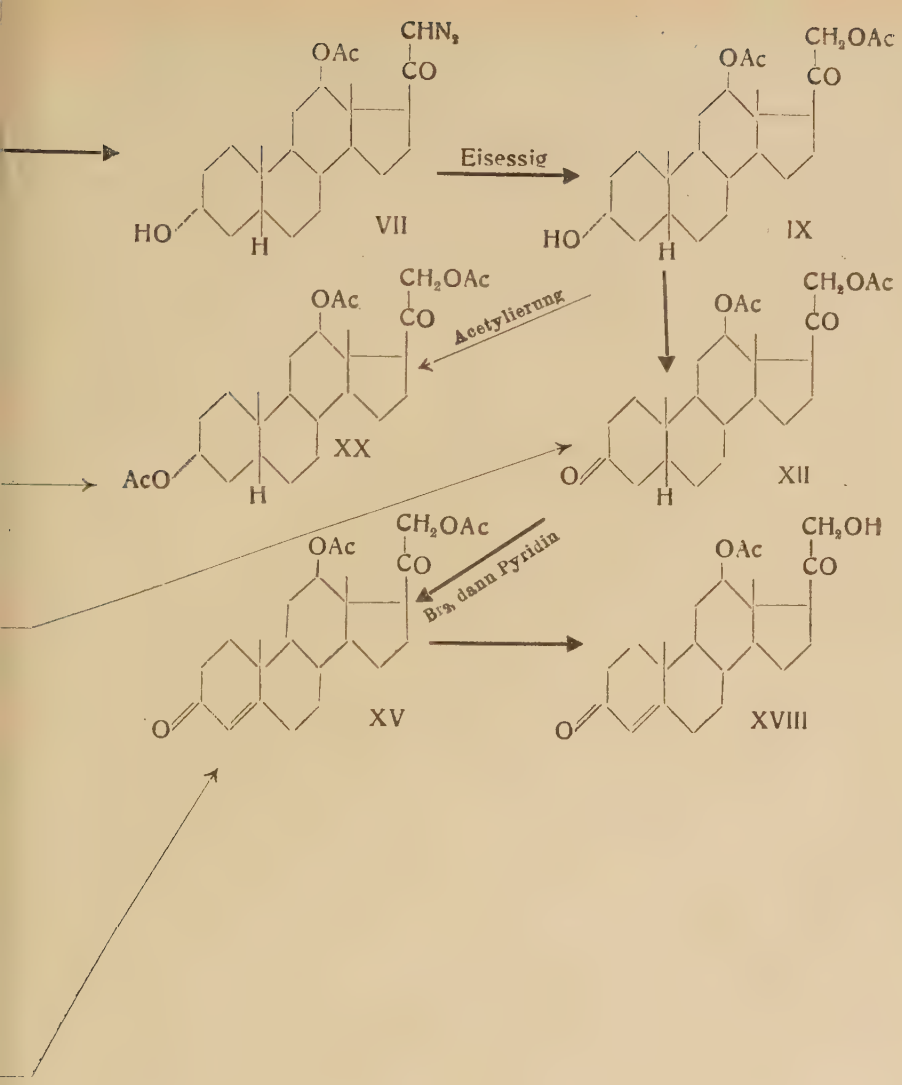
[7] Wir danken hier besonders der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, die uns eine größere Menge dieses wertvollen Materials zur Verfügung stellte, wodurch die Beendigung dieser Arbeit erst ermöglicht wurde.

[8] Vgl. *B. Köchlin, T. Reichstein,* Helv. **25,** 918 (1942).

[9] *S. Kuwada, T. Joyama,* J. pharmac. Soc. Japan **57,** 247 (1937); C. **1938,** II, 1612.



OAc
COOH
AcO
H
III
SOCl₂
COCl
IV
CH₂N₂
CHN₂
CO
V
K₂CO
KOH
OH
VI
Eisessig
CH₂OAc
VIII
Acetylierung
CrO₃
XIX
Al-phenolat
+Ace-
ton
X
XI
Br₂, dann
Pyridin
XIII
XIV
CH₂OH
XVII




Der zur präparativen Bereitung der drei Präparate ergiebigste Weg ist durch fette Pfeile angedeutet. Die mit dünnen Pfeilen bezeichneten Umsetzungen betreffen Nebenwege oder sind zur Sicherung der Konstitution durchgeführt worden.

sonders geeignet[10]. Die partielle Oxydation der 3-ständigen Hydroxylgruppe in Polyoxy-pregnan-Derivaten mit Oppeneuers Reagens[11] oder mit Aluminium-isopropylat und Cyclo-hexanon[12] ist früher von Miescher und Wettstein[13] von Gallagher[14] sowie von Ehrenstein und Stevens[15] beschrieben worden. Aluminium-phenolat gab aber bessere Ausbeuten. Das Keton (XI) war verschieden von dem mit Chromsäure bereiteten (XIX), lieferte aber wie dieses bei weiterer Oxydation mit Chromsäure das Triketon (X) und durch Acetylierung das Diacetat (XII), wodurch seine Konstitution gesichert ist. Aus den drei Ketonen (X), (XI) und (XII) konnten in üblichen Weise[16] durch Bromierung und anschließendes Verkochen mit Pyridin die drei ungesättigten acetylierten Ketone (XIII), (XIV) und (XV) erhalten werden. Sie zeigten im U.V. die für $\alpha,\beta$-ungesättigte Ketone charakteristische selektive Absorption mit Maxima bei etwa 240 mμ und $\log \varepsilon = 4{,}12$ (in Alkohol)[17]. Vorsichtige alkalische Verseifung der drei Acetate (XIII), (XIV) und (XV) lieferte das Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20) (XVI), das Pregnen-(4)-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20) (XVII) und das Pregnen-(4)-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(12) (XVIII).

Zur biologischen Prüfung wurden die drei in 21-Stellung acetylierten Stoffe (XIII), (XIV) und (XV) verwendet. Bisher liegen erst zwei vorläufige Ergebnisse vor. Zunächst wurden (XIV) und (XV) in relativ kleinen Dosen im Everse-de Fremery-Test[18] geprüft. Sie erwiesen sich dabei, wie aus folgendem Prüfungsprotokoll hervorgeht, mit 0,5 mg pro Tag und Ratte als unwirksam. Eine gleichzeitig durchgeführte Prüfung von Desoxy-corticosteron-acetat gab ein positives Resultat mit 0,07 und einmal sogar noch mit 0,04 mg pro Tag und Ratte, unwirksam waren 0,02 mg[19].

---

[10] Vgl. *H. Reich, T. Reichstein,* Arch. int. Pharmacodyn. **65**, 415 (1941).

[11] *R. Oppenauer,* R. **56**, 137 (1937).

[12] *H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg, A. Serini,* B. **71**, 1031 (1938).

[13] *K. Miescher, A. Wettstein,* Helv. **22**, 1262 (1939).

[14] *T. F. Gallagher,* J. Biol. Chem. **133**, Scientif. Proc. xxxvi (1940).

[15] *M. Ehrenstein, T. O. Stevens,* J. Organ. Chem. **5**, 660 (1940).

[16] *A. Butenandt, J. Schmidt,* B. **67**, 1901 (1934); *A. Butenandt, A. Wolff,* B. **68**, 2091 (1935).

[17] Die Messungen wurden von Herrn P.D. Dr. *H. Mohler,* Zürich, mit Substanzmengen von 1—2 mg ausgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

[18] *J. W. R. Everse, P. de Fremery,* Acta Brev. Neerl. **2**, 152 (1932). Vgl. den Artikel von *R. W. Spanhoff* in E. Abderhalden's „Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden", Abt. V, Teil 3B, S. 1382 (Berlin und Wien 1938).

[19] Die Prüfung wurde im Laboratorium der N. V. Organon, Oss (Holland) durchgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei.

Vergleich der Wirksamkeit von Desoxy-corticosteron-acetat, (XV) und (XVI) im Everse-de Fremery-Test.

| Datum | Zahl der Ratten | Dosis in mg | Präparat | Anzahl der positiv reagierenden Tiere | Ergebnis |
|---|---|---|---|---|---|
| 30. III. 42 | 4 | 0,075 | Desoxy-corticosteron-acetat | 4 | + |
| 30. III. 42 | 5 | 0,04 | „ „ „ | 3 | ± |
| 17. IV. 42 | 4 | 0,04 | „ „ „ | 2 | ± |
| 17. IV. 42 | 6 | 0,02 | „ „ „ | 2 | — |
| 17. IV. 42 | 4 | 0,5 | (XV) | 0 | —* |
| 24. IV. 42 | 4 | 0,5 | (XIV) | 0 | —* |

* Eine fünfte Ratte starb am letzten Tage des Versuchs; das Tier zeigte sehr starke Insuffizienzerscheinungen.

Da Corticosteron (II) im Everse-de Fremery-Test aber erst mit etwa 1 mg wirksam ist, muß vor definitiven Schlußfolgerungen über die evtl. Wirksamkeit von (XIV) und (XV) in diesem Test noch die Prüfung höherer Dosen abgewartet werden.

Ferner wurde (XV) im Anti-Insulin-Test nach Jensen und Grattan[20] geprüft und erwies sich, wie aus folgendem Prüfungsprotokoll hervorgeht, in Dosen bis zu 4 mg pro Maus als unwirksam[21].

Prüfung von (XV) im Anti-Insulin-Test.

Die Substanz wurde mit Hilfe von etwas Aceton in Sesamöl gelöst und das Aceton im Vakuum abgedampft.

| Mäuse | | Behandlung | Insulin | Temp. | Resultat | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zahl | Gewicht | | cm³E/kg | | Zahl der krampfenden | Zahl der toten | Summe | % |
| 19 | 15 g | Jede Stunde 0,05 cm³ = total 0,2 cm³ Sesamöl | 0,1 1 | 32° | 6 | 8 | 14 | **74** |
| 17 | 15 g | Jede Stunde 0,05 cm³ = total 0,2 cm³ Lösung enthaltend 2 mg (XV) | 0,1 1 | 32° | 4 | 6 | 20 | **59** |
| 10 | 17 g | Jede Stunde 0,1 cm³ = total 0,4 cm³ Sesamöl | 0,1 1 | 32° | 3 | 3 | 6 | **60** |
| 10 | 17 g | Jede Stunde 0,1 cm³ = total 0,4 cm³ Lösung enthaltend 4 mg (XV) | 0,1 1 | 32° | 2 | 5 | 7 | **70** |

[20] *H. Jensen, J. F. Grattan,* Amer. J. Physiol. **128,** 270 (1940).

[21] Wir verdanken die Resultate der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, in deren Laboratorium diese Prüfung unter der Leitung von Herrn Prof. W. Schuler ausgeführt wurde.

Falls auch die Prüfung von (XIII) und (XIV) ein negatives Ergebnis liefert, so ist zu schließen, daß sich das Sauerstoffatom in 11-Stellung in seinem Einfluß auf die Wirksamkeit bei diesem Test nicht durch ein solches in 12-Stellung ersetzen läßt.

## Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Koflerblock bestimmt und korrigiert. (Fehlergrenze $\pm$ 2°.)

### 21-Diazo-pregnandiol-(3α, 12β)-on-(20)-diacetat (V).

5,05 g Diacetyl-ätio-desoxycholsäure (III) vom Smp. 202—204° wurden in 26,5 cm³ reinstem Thionylchlorid gelöst, 30 Minuten bei 0°, dann 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und hierauf im Vakuum unter Feuchtigkeitsausschluß vollständig zur Trockne gedampft. Der krystalline Rückstand (IV) (roher Smp. 68—90°) wurde in 30 cm³ abs. Benzol gelöst und in die aus 16 g Nitroso-methylharnstoff bereitete und durch nochmaliges Destillieren über festem Kaliumhydroxyd getrocknete Lösung von Diazomethan in etwa 250 cm³ abs. Äther bei — 15° eingetragen. Die Mischung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß (Kalilauge) zunächst 2 Stunden bei 0°, dann noch 22 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde zunächst auf dem Wasserbad stark eingeengt und zum Schluß im Vakuum ganz getrocknet. Der goldgelbe, ölige Rückstand wog 5,87 g und wurde direkt weiter verarbeitet.

### 21-Diazo-pregnandiol-(3α, 12β)-on-(20) (VI).

Das obige Rohprodukt wurde mit der Lösung von 3,37 g Kaliumhydroxyd (= 4,5 Mol) in 5 cm³ Wasser und 75 cm³ Methanol vermischt und 22 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit der Lösung von ca. 6 g Kalium-hydrogen-carbonat in 120 cm³ Wasser versetzt, im Vakuum von Methanol befreit und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, zunächst bei 50° Badtemperatur und zum Schluß im Vakuum eingedampft. Das im Vakuum gut getrocknete Rohprodukt wog 4,39 g und wurde nicht weiter gereinigt.

### Pregnantriol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII).

4,39 g rohes 21-Diazo-pregnan-diol-(3α, 12β-on-(20) (VI) wurden in 25 cm³ reinstem Eisessig auf 100° erhitzt. Nach 55 Minu-

ten waren etwa 240 cm³ Gas abgespalten (ber. 237 cm³) und die Reaktion beendet. Die hellbraune Lösung wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand (4,4 g) in 400 cm³ abs. Benzol gelöst, über eine mit Benzol bereitete Säule von 110 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* filtriert und nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt. Mit Benzol und Äther wurde zunächst etwas öliges Material heruntergewaschen (370 mg). Die mit Äther-Chloroform erhaltenen Eluate krystallisierten aus Äther-Methanol (Methanolverbindung?) in Nädelchen, die einen doppelten Smp. 94—110° und nach Wiedererstarren 144—148,5° zeigten. Die Gesamtausbeute an krystallisiertem Monoacetat (VIII) betrug 2,46 g. Mit Chloroform-Essigester-Methanol wurden noch 360 mg amorphes Material erhalten, das auch noch Monoacetat (VIII) enthielt und zusammen mit den Mutterlaugen der Krystalle mit Chromsäure zu (X) oxydiert wurde (vgl. weiter unten). Eine Probe des reinen (VIII) wurde zur Analyse aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und gab wiederum Nadeln vow Smp. 149,5—150,5°. Die spezifische Drehung des im Hochvakuum bei 70° getrockneten Materials betrug:

$$[\alpha]_D^{18} = +\,139{,}7^\circ \pm 4^\circ \text{ (c = 0,816 in Aceton).}$$

8,261 mg zu 1,0125 cm³ $l$ = 1 dm; $\alpha_D^{18} = +\,1{,}14^\circ \pm 0{,}03^\circ$.

Zur Analyse wurden 4,652 mg lufttrockene Substanz im Hochvakuum bei 80° getrocknet und gaben 0,190 mg Gewichtsverlust = 4,08 %. Ber. für $C_{23}H_{36}O_5 \cdot H_2O$ = 4,38 %.

4,462 mg trockene Subst. gaben 11,555 mg $CO_2$ und 3,680 mg $H_2O$ (Sch.)

$C_{23}H_{36}O_5$ (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25 %
Gef. „ 70,63 „ 9,23 %

## Pregnantriol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-triacetat (XX) aus (VIII).

20 mg Pregnantriol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII) vom Smp. 144—148° wurden in 0,1 cm³ Acetanhydrid und 0,2 cm³ abs. Pyridin gelöst und 90 Minuten auf 90° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung und zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden verfilzte Nadeln erhalten, die bei 114—115° schmolzen und zur Analyse im Hochvakuum bei 95° getrocknet wurden.

3,145 mg Subst. gaben 7,865 mg $CO_2$ und 2,37 mg $H_2O$ (Sch.)

$C_{27}H_{40}O_7$ (476,59) Ber. C 68,04 H 8,46 %
Gef. „ 68,24 „ 8,43 %

### 21-Diazo-pregnandiol-(3α, 12β)-on-(20)-monoacetat-(12) (VII).

5,8 g rohes, aus 4,7 g Diacetyl-ätio-desoxycholsäure (III) gewonnenes 21-Diazo-pregnan-diol-(3α, 12β)-on-(20)-diacetat (V) wurden mit der Lösung von 2,8 g Kaliumcarbonat und 0,7 g Kalium-hydrogen-carbonat in 51 cm³ Wasser und 115 cm³ Methanol vermischt und 44 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit Wasser versetzt, im Vakuum von Methanol befreit und mit viel Äther ausgeschüttelt, wobei flockige Verunreinigungen ungelöst blieben. Die ätherische Lösung wurde gut mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, bei 50° Badtemperatur auf ein kleines Volumen eingeengt, dann im Vakuum und zuletzt im Hochvakuum völlig getrocknet. Der braune, amorphe Rückstand wog 4,57 g und bestand, wie der nachstehende Versuch zeigt, zur Hauptsache aus dem Monoacetat (VII), enthielt aber auch geringe Mengen (VI).

### Pregnantriol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-diacetat-(12, 21) (IX).

Die obigen 4,57 g rohes (VII) wurden mit 22 cm³ reinstem, wasserfreiem Eisessig auf 105° erhitzt. Nach 30 Minuten waren etwa 240 cm³ Gas abgespalten (ber. 245 cm³) und die Reaktion beendet. Die hellbraune Lösung wurde im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in 100 cm³ abs. Benzol gelöst, mit 300 cm³ Petroläther verdünnt und durch eine mit Petroläther bereitete Säule von 130 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* filtriert. Anschließend wurde mit je 400 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen und jedes Filtrat für sich eingedampft und zur Krystallisation gebracht. (Siehe Tabelle S. 79.)

Die Fraktionen 6—11 wurden zusammen aus Aceton-Äther umkrystallisiert und lieferten 2,05 g Krystalle vom Smp. 154—158° Die zur Analyse umkrystallisierte Probe schmolz bei 156—158°. In einem analogen Vorversuch wurde eine tiefer schmelzende Modifikation desselben Stoffes (IX) erhalten. Die durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan (1 : 1) erhaltenen stäbchenförmigen Krystalle zeigten einen doppelten Smp. bei etwa 72—95° und nach Wiedererstarren bei 156—158°. Die höher schmelzende Form ist stabiler, da sich die tiefer schmelzende Modifikation allmählich in die höher schmelzende umwandelt. Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{19} = +\,150{,}7^\circ \pm 2^\circ \text{ (c = 1,301 in Aceton).}$$

13,000 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = +\,1{,}96^\circ \pm 0{,}03^\circ$.

| Fraktions-Nr. | Lösungsmittel | | Eindampfrückstand nach Waschen mit Äther |
|---|---|---|---|
| 1 | Benzol-Petroläther | ( 1 : 4) | — |
| 2 | „ „ | ( 1 : 1) | — |
| 3—4 | abs. Benzol | | Wenig Öl |
| 5 | Benzol-Äther | (20 : 1) | Wenig Krystalle |
| 6 | „ „ | (10 : 1) | Kryst. (Würfel), Smp. 151—157° |
| 7 | „ „ | ( 5 : 1) | Viel Kryst. „ „ 152—157° |
| 8 | „ „ | ( 3 : 1) | „ „ „ „ 152—157° |
| 9 | „ „ | ( 1 : 1) | „ „ „ „ 152—157° |
| 10 | abs. Äther | | „ „ „ „ 152—157° |
| 11 | „ „ | | Wenig „ „ „ 152—157° |
| 12—13 | „ „ | | Spuren |
| 14 | Äther-Chloroform | ( 1 : 1) | Amorph |
| 15 | „ „ | ( 1 : 1) | „ |
| 16 | Chloroform | | Nadeln, „ 94—110° und 143—147° |
| 17 | „ | | Wenig Krystalle |
| 18—20 | Essigester-Chloroform-Methanol | (1:2:1) | Amorph |

Zur Analyse wurde 15 Minuten im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,314 mg Subst. gaben 8,395 mg $CO_2$ und 2,650 mg $H_2O$ (Sch.)
$C_{25}H_{38}O_6$ (434,55) Ber. C 69,10 H 8,81 %
Gef. „ 69,13 „ 8,95 %

Die Fraktion 16 lieferte beim Umkrystallisieren aus Äther-Methanol farblose Nadeln vom doppelten Smp. 94—110° und 144—148°, die sich nach Mischprobe als Pregnantriol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII) erwiesen.

### Pregnantriol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-triacetat (XX) aus (IX).

20 mg Pregnantriol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-diacetat-(12, 21) (IX) vom Smp. 156—158° wurden wie bei (XX) aus (VIII) beschrieben acetyliert und lieferten nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan farblose feine Nadeln vom Smp. 114—115°, die bei der Mischprobe mit dem analysenreinen Präparat (XX) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

### Pregnanol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (X) aus (VIII).

a) Aus reinem (VIII).

63 mg reines Pregnantriol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII) wurden in 1,61 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 32,2 mg Chromtrioxyd (= 2 Mol) in 1,61 cm³ Eisessig versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die hierauf mit Wasserstoffperoxyd, verdünnter Schwefelsäure und Äther vorgenommene Probe auf überschüssiges Chromation ergab eine deutliche Blaufärbung. Die Mischung wurde nun im Vakuum bei 30° eingedampft, der Rückstand mit wenig Wasser versetzt, in viel Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Benzol-Äther wurden Krystalle erhalten, deren Abscheidung durch Zusatz von Petroläther möglichst vervollständigt wurde. Die Ausbeute betrug 46 mg farblose Prismen, die bei 189—191° schmolzen und zur Analyse nochmals in gleicher Weise umkrystallisiert, mit Petroläther gewaschen und im Hochvakuum bei 95° getrocknet wurden. Der Schmelzpunkt war unverändert. Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{17} = +153{,}0^\circ \pm 3^\circ \ (c = 0{,}6732 \text{ in Aceton}).$$

6,816 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1{,}03^\circ \pm 0{,}02^\circ$.

4,010 mg Subst. gaben 10,470 mg $CO_2$ und 3,010 mg $H_2O$ (E.T.H.)

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,11 H 8,30 %
Gef. „ 71,25 „ 8,40 %

b) Aus unreinem (VIII).

Die Mutterlaugen von (VIII) wurden zusammen mit unreinen Resten von (XIX) und (XI) ebenfalls mit überschüssigem Chromtrioxyd oxydiert (vgl. weiter unten), worauf sich durch Chromatographie noch erhebliche Mengen reines Triketon (X) isolieren lassen.

### Pregnandiol-(3α, 21)-dion-(12, 20)-monoacetat-(21) (XIX) und Nebenprodukte aus (VIII).

140 mg reines Pregnantriol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-monoacetat-(21) (VIII) wurden mit 3,2 cm³ einer 1-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 32 mg $CrO_3$) vermischt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit verdünnter Schwefel-

säure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingeengt. Beim Stehen schieden sich kugelförmige Krystalldrusen

| Fraktions-Nr. | Lösungsmittel | Rückstand nach Umkrystallisieren |
|---|---|---|
| 1 | Benzol-Petroläther ( 1 : 8) | — |
| 2 | „ „ ( 1 : 4) | — |
| 3 | „ „ ( 1 : 1) | — |
| 4 | abs. Benzol | — |
| 5 | „ „ | Stäbchen, Smp. 189–192° |
| 6–7 | „ „ | „ „ 189–191° |
| 8 | Benzol-Äther (400 : 1) | „ „ 182–192° Sintern von 150° an |
| 9 | „ „ ( 80 : 1) | Smp. 182–192° |
| 10 | „ „ ( 8 : 1) | „ 170–183° |
| 11 | „ „ ( 4 : 1) | Nadeln, „ 178–188° |
| 12 | „ „ ( 1 : 1) | Nadeln u. Körner, „ 178–193° |
| 13 | abs. Äther | „ „ „ „ 136–177° |
| 14 | „ „ | lange Nadeln, „ 145–147° |
| 15 | „ „ | „ „ „ 145–147° |
| 16 | „ „ | Nadeln, „ 150–154° |
| 17 | Äther-Chloroform (100 : 1) | „ „ 150–154° |
| 18 | „ „ ( 40 : 1) | „ „ 150–154° |
| 19 | „ „ ( 20 : 1) | „ „ 150–154° |
| 20 | „ „ ( 7 : 1) | „ „ 150–154° |
| 21 | „ „ ( 3 : 1) | „ „ 150–154° |
| 22 | „ „ ( 1 : 1) | „ „ 150–154° |
| 23 | Chloroform | „ „ 150–154° |
| 24 | „ | „ „ 130–180° |
| 25 | „ | |
| 26 | Essigester-Methanol-Chloroform (1 : 1 : 2) | Spur Öl |
| 27 | „ „ (1 : 1 : 2) | Nadeln aus Methanol-Wasser, Smp. 95–110° u. 146–147° |
| 28 | „ „ (1 : 1 : 2) | — |

ab, die unscharf bei 110—140° schmolzen. Durch Umkrystallisieren aus Benzol-Äther wurden 6 mg einer Spitzenfraktion erhalten, die immer noch unscharf bei 145—148° schmolz und offenbar nicht ganz reines (XIX) darstellte. Die Mutterlauge (124 mg) wurde in 0,5 cm³ Benzol gelöst und nach Zusatz von 3,5 cm³ Petroläther

durch eine mit Petroläther bereitete Säule von 3,55 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* filtriert. Anschließend wurde mit je 4 cm³ Lösungsmittel nachgewaschen, jedes Filtrat für sich eingedampft und aus Benzol-Äther-Pentan umkrystallisiert.

Die Fraktionen 5—12 wurden zusammen aus Benzol-Äther umkrystallisiert und die Abscheidung durch Pentanzusatz möglichst vervollständigt. Dabei wurden 22 mg Pregnanol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (X) vom Smp. 185—190° erhalten, die bei der Mischprobe mit reinem (X) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Die Fraktionen 14—23 lieferten beim Umkrystallisieren aus Benzol-Äther 20 mg Pregnan-diol-(3α, 21)-dion-(12, 20)-monoacetat-(21) (XIX) in Form langer, farbloser Nadeln vom Smp. 149—151°. Die Mutterlauge gab auf Zusatz von Pentan noch weitere, etwas tiefer schmelzende Krystalle. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluß eingewogen.

3,989 mg Subst. gaben 10,350 mg $CO_2$ und 3,15 mg $H_2O$ (E.T.H.)
$C_{23}H_{34}O_5$ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78 %
Gef. „ 70,81 „ 8,84 %

Die spez. Drehung betrug nach Trocknen im Hochvakuum bei 60°:

$$[\alpha]_D^{19} = + 157{,}6^\circ \pm 3^\circ \text{ (c = 0,723 in Aceton).}$$

8,851 mg Subst. zu 1,2237 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = + 1{,}14^\circ \pm 0{,}02^\circ$.

Der Stoff (XIX) gibt bei der Mischprobe mit dem fast gleich schmelzenden Ausgangsmaterial keine deutliche Schmelzpunktserniedrigung (Mischkrystalle?). Außer durch die merklich höhere spez. Drehung unterscheidet er sich aber in der Löslichkeit und im Haftvermögen auf der Aluminiumoxydsäule sehr deutlich von diesem. Reines (VIII) löst sich, solange es nicht krystallisiert ist, sehr leicht in Äther und krystallisiert erst auf Zusatz einer Spur Methanol aus. (XIX) scheidet sich aus Äther leicht in Krystallen aus. In Gegenwart einer Spur Methanol ist (VIII) in Äther erheblich schwerer löslich als (XIX). (VIII) wird von Aluminiumoxyd viel stärker adsorbiert als (XIX).

Die Fraktionen 24 und 25 gaben nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Benzol-Äther wenig lange Nadeln vom Smp. 187—190°, die nach Mischprobe und sonstigem Verhalten mit dem weiter unten beschriebenen Pregnandiol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) identisch waren.

Die Fraktion 27 lieferte durch Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser etwas unverändertes Ausgangsmaterial (VIII).

### Pregnanol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (X) aus (XIX).

7,5 mg Pregnandiol-(3α, 21)-dion-(12, 20)-monoacetat-(21) (XIX) vom Smp. 145—150° wurden in 0,11 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit der Lösung von 2,2 mg Chromtrioxyd in 0,11 cm³ Eisessig versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die hierauf vorgenommene Probe auf überschüssiges Chromtrioxyd ergab eine deutliche Blaufärbung. Dann wurde im Vakuum bei 30° eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft. Umkrystallisieren aus Benzol-Äther lieferte 5 mg stäbchenförmige Krystalle vom Smp. 186,5—191,5°. Die Mischprobe mit dem analysenreinen Triketo-acetat (X) aus (VIII) gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

### Pregnandiol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) aus (VIII).

2,450 g Pregnantriol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-monoacetat-(21-(VIII) vom Smp. 146—150° wurden durch Abdampfen mit Benzol im Vakuum bei 50° gut getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluß mit 12,4 g frisch aus Benzol-Petroläther umkrystallisiertem Aluminium-phenolat[22], 500 cm³ abs. Benzol und 170 cm³ trockenem Aceton 20 Stunden unter Rückfluß auf dem siedenden Wasserbad gekocht. Nach dem Erkalten wurde im Vakuum eingedampft, in viel Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit konz. Seignettesalzlösung, verdünnter Salzsäure, Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Hierauf wurde zunächst das freie Phenol durch Erwärmen im Hochvakuum auf 95° möglichst entfernt. Der krystalline Rückstand, der

[22] *J. H. Gladstone, A. Tribe,* Soc. **39**, 9 (1881); A. N. Cook, Am. Soc. **28**, 608 (1906). Zur Herstellung des Aluminiumphenolats wurden in einem Rundkolben mit eingeschliffenem Rückflußkühler 3 g trockene Aluminiumspäne mit 50 g Phenol, einer Spur Jod und 50 mg Quecksilberchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß bis zum Einsetzen der Reaktion auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und hierauf die Heizung sofort abgestellt. Nach Abklingen der heftigen, wenn nötig durch Kühlung etwas gemäßigten Reaktion wurden 100 cm³ abs. Benzol zugefügt und die Mischung wieder erhitzt. Nach je 30 Minuten wurden noch viermal je 100 cm³ abs. Benzol zugegeben und insgesamt 2½ Stunden erhitzt. Dann wurde heiß filtriert, das Filtrat auf 200 cm³ eingeengt und langsam mit 200 cm³ Petroläther versetzt, wobei das Phenolat ausfiel. Nach dem Erkalten wurde unter möglichstem Feuchtigkeitsausschluß abgenutscht, mit Benzol-Petroläther (1 : 1) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 30 g.

noch etwas Phenol enthielt, wog 3 g. Er wurde in 120 cm³ abs. Benzol gelöst, mit der gleichen Menge Petroläther verdünnt und über eine mit Petroläther bereitete Säule von 72 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* nach der Durchlaufmethode chromatographiert.

Mit Benzol-Petroläther (1 : 1) und abs. Benzol wurden ca. 0,6 g Öl eluiert, das nicht weiter untersucht wurde. Die durch Nachwaschen der Säule mit Benzol-Äther (100 : 1), (50 : 1), (25 : 1), (13 : 1) und (6 : 1) erhaltenen Filtrate gaben beim Eindampfen und Umkrystallisieren aus Acetan-Hexan unscharf schmelzende Produkte. Die weiteren, mit Benzol-Äther (3 : 1), Äther und Äther-Chloroform (1 : 3) erhaltenen Eluate lieferten beim Eindampfen und Umkrystallisieren aus Benzol 1 g Pregnandiol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) als farblose Nadeln vom Smp. 189—192°. Die Mutterlauge wog 0,34 g. Mit Chloroform und Chloroform-Essigester-Methanol (2 : 1 : 1) wurden noch 1,070 g gelbe amorphe Gemische heruntergewaschen. Diese Anteile, sowie die 0,34 g Mutterlauge wurden mit überschüssiger Chromsäure in Eisessig zum Triketo-acetat (X) oxydiert (vgl. weiter unten).

Das reine Monoacetat (XI) wurde durch Umkrystallisieren aus Benzol in Nadeln oder Prismen gewonnen, die mit Äther und Petroläther gewaschen wurden. Es schmolz bei 190—192° und gab mit dem gleich hoch schmelzenden Triketoacetat (X) eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug nach Trocknen im Hochvakuum bei 60°:

$$[\alpha]_D^{14} = +\,146{,}3^\circ \pm 3^\circ \text{ (c = 1,046 in Aceton).}$$

10,395 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +\,1{,}53^\circ \pm 0{,}03^\circ$.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

5,204 mg Subst. gaben 13,530 mg $CO_2$ und 4,080 mg $H_2O$ (Sch.)
$C_{23}H_{34}O_5$ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78 %
Gef. „ 70,95 „ 8,77 %

### Pregnanol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (X) aus (XI).

a) Aus reinem (XI).

40 mg Pregnandiol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) vom Smp. 189—192° wurden in 0,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,6 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 12 mg $CrO_3$) versetzt und 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die hierauf vorgenommene Probe auf überschüssiges Chromtrioxyd ergab eine deutliche Blaufärbung. Dann wurde im Vakuum bei 30°

fast völlig eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Benzol-Äther wurden 30 mg Nadeln vom Smp. 188—191° erhalten. Das Produkt gab mit dem aus (VIII) hergestellten Triketo-acetat (X) keine Depression, während mit dem gleich hoch schmelzenden Ausgangsmaterial (XI) eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung beobachtet wurde.

b) Aus unreinen Resten.

Alle unreinen Anteile von (VIII), (XIX) und (XI) (zusammen 4,1 g) wurden analog oxydiert, wobei so viel Chromtrioxyd verwendet wurde, daß sich nach 5-stündigem Stehen bei 18° eben ein kleiner Überschuß nachweisen ließ. Das rohe, neutrale Oxydationsprodukt (2,57 g) wurde chromatographisch über Aluminiumoxyd gereinigt. Aus den mit Benzol und Benzol-Äther (1 : 1) eluierbaren Anteilen wurden durch Umkristallisieren aus Benzol-Äther 1 g reines Triketo-acetat (X) vom Smp. 188—192° erhalten.

Pregnandiol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XII) aus (IX).

1,95 g Pregnantriol-(3α, 12β, 21)-on-(20)-diacetat-(12, 21) (IX) wurden in 22,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 22,5 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 450 mg $CrO_3$) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Die hierauf mit Wasserstoffperoxyd, verdünnter Schwefelsäure und Äther vorgenommene Probe auf Chromtrioxyd ergab einen deutlich wahrnehmbaren Überschuß. Dann wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur fast bis zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und stark eingeengt. Durch Zusatz von Petroläther wurden 1,41 g farblose lange Stäbchen vom Smp. 118—122,5° erhalten. Die Mutterlauge wog 0,5 g. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und ein Produkt vom Smp. 120—122° erhalten. Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{17} = +142{,}4^\circ \pm 4^\circ \text{ (c = 0,8709 in Chloroform).}$$

10,657 mg Subst. zu 1,2237 cm³; $l$ = 1 dm; $\alpha_D^{17} = +1{,}24^\circ \pm 0{,}04^\circ$

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

4,844 mg Subst. gaben 12,365 mg $CO_2$ und 3,650 mg $H_2O$ (Sch.)

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39 %

Gef. „ 69,66 „ 8,43 %

Alle unreinen Anteile von (IX) (0,66 g) wurden analog oxydiert und das rohe Oxydationsprodukt (0,38 g) mit den 0,5 g Mutterlauge von (XII) vereinigt und chromatographisch über 25 g Aluminiumoxyd gereinigt. Aus den mit Benzol-Äther (10 : 1) eluierbaren Anteilen wurden durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther noch 0,61 g reines (XII) vom Smp. 119—122° gewonnen.

### Pregnandiol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XII) aus (XI).

10 mg reines Pregnandiol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) vom Smp. 190—192° wurden in 0,2 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 0,1 cm³ Acetanhydrid versetzt, 16 Stunden bei 20° stehen gelassen und hierauf noch 40 Minuten auf 90° erwärmt. Dann wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand in Äther gelöst, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und völlig eingedampft. Der Rückstand (10 mg) wurde in 0,3 cm³ Benzol gelöst, mit 0,7 cm³ Petroläther verdünnt und die Lösung über 330 mg Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* filtriert. Mit Benzol ließ sich das gesuchte Produkt (XII) eluieren, das nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan bei 120—122° schmolz und mit dem oben beschriebenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Durch Nachwaschen mit Benzol-Äther (3 : 1) und mit abs. Äther konnte in sehr geringer Menge eine weitere Substanz eluiert werden, die aus Äther-Pentan in Nädelchen vom Smp. 202—206° krystallisierte. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (XI) gab eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse reichte die Menge nicht aus.

### Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (XIII) aus (X).

947 mg Pregnanol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (X) vom Smp. 188—192° wurden in 9,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit 0,2 cm³ einer aus 390 mg trockenem, redestilliertem Brom (= 1 Mol $Br_2$) und 5 cm³ Eisessig bereiteten Brom-Eisessiglösung versetzt. Nach einer Induktionsperiode von einigen Minuten trat plötzliche Entfärbung ein, worauf unter Kühlung und Umschwenken der Rest der Bromlösung langsam zulaufen gelassen wurde, die fast momentan entfärbt wurde. Hierauf wurde im Vakuum bei 30° eingedampft, wobei sich durchsichtige Krystalle abschieden, die mit abs. Äther und Äther-Petroläther (1 : 1) gewaschen wurden. Das Bromid schmolz bei 182—187,5° und wog 946 mg. Die Mutterlaugen gaben nach dem Eindampfen im Vakuum ca. 200 mg amorphes Material,

das durch Erwärmen mit Zinkstaub und Natriumacetat in Eisessig zum Ausgangsmaterial (X) reduziert werden konnte.

Die krystallisierte Bromverbindung wurde mit 12 cm³ reinstem Pyridin 5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (490 mg) wurde aus Aceton-Äther umkrystallisiert und lieferte 320 mg schwach gelb gefärbte Prismen vom Smp. 166—180°, die mit ähnlich schmelzenden Fraktionen (60 mg) aus einem Vorversuch vereinigt, in 6 cm³ Benzol gelöst, durch eine mit Petroläther bereitete Säule von 11,5 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach Brockmann) filtriert und nach der Durchlaufmethode chromatographiert wurden. Zum Nachwaschen dienten für jede Fraktion 20 cm³ Lösungsmittel.

Die mit Benzol-Petroläther, sowie die ersten mit abs. Benzol eluierbaren Fraktionen lieferten unscharf bei etwa 160—180° schmelzende Gemische.

Die weiteren mit abs. Benzol, sowie mit Benzol-Äther eluierbaren Anteile lieferten nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 117 mg Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20)-monoacetat (XIII) als farblose Prismen vom Smp. 182—184°. Die Mutterlauge gab noch 120 mg Krystalle vom Smp. 178—182°. Zur Analyse wurde das reine Material im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

4,800 mg Subst. gaben 12,585 mg $CO_2$ und 3,260 mg $H_2O$ (Sch.)
$C_{23}H_{30}O_5$ (386,47) Ber. C 71,48 H 7,83 %
Gef. „ 71,55 „ 7,60 %

Die Substanz zeigte im U.V.-Absorptionsspektrum eine starke Bande mit einem Maximum bei 240 mμ und log ε = 4,13 (in abs. Alkohol). Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{14} = +228{,}6^\circ \pm 3^\circ \ (c = 0{,}8574 \text{ in Aceton}).$$

8,569 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +1{,}96^\circ \pm 0{,}02^\circ$.

### Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20) (XVI).

64 mg Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (XIII) vom Smp. 182—184° wurden in 6,5 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 74 mg Kaliumhydrogencarbonat in 2,2 cm³ Wesser versetzt und 23 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde noch etwas Wasser zugegeben und das Methanol im Vakuum vollständig entfernt. Das hierbei krystallin ausfallende Material wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Durch Ausschütteln der wässrigen Anteile mit Äther-Chloroform (5 : 1) ließ sich noch eine geringe zusätzliche Menge erhalten.

Zweimaliges Umkrystallisieren aus Benzol-Äther gab 18 mg farblose, lange Nadeln, die bei 180—183° schmolzen. Die spez. Drehung des im Hochvakuum bei 70° getrockneten Materials betrug:

$[\alpha]_D^{22} = +238{,}9° \pm 3°$; $[\alpha]_{5461}^{22} = +298° \pm 3°$ (c = 1,050 in Dioxan).

10,498 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +2{,}51° \pm 0{,}03°$;

$\alpha_{5461}^{22} = +3{,}13° \pm 0{,}03°$.

$[\alpha]_D^{23} = +215{,}1° \pm 2°$; $[\alpha]_{5461}^{23} = +265\,8° \pm 2°$ (c = 2,246 in Aceton).

22,445 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = +4{,}83° \pm 0{,}03°$;

$\alpha_{5461}^{23} = +5{,}97° \pm 0{,}04°$.

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung 5 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

3,714 mg Subst. gaben 9,927 mg $CO_2$ und 2,748 mg $H_2O$ (E.T.H.)

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,43) Ber. C 73,22 H 8,20 %

Gef. „ 72,94 „ 8,28 %

Aus der Mutterlauge ließen sich noch 22 mg Krystalle vom Smp. 178—182° gewinnen.

### Pregnen-(4)-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XIV).

367 mg Pregnan-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XI) vom Smp. 189—192° wurden in 6 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit insgesamt 1,9 cm³ einer normalen Brom-Eisessiglösung (bereitet aus 100 mm³ Brom und 3,9 cm³ Eisessig) wie bei (XIII) beschrieben bromiert. Es wurde hierauf sofort im Vakuum bei 25° eingedampft und der Rückstand mit wenig abs. Äther versetzt, wobei Krystallisation eintrat. Die mit etwas Äther und Äther-Petroläther gewaschenen Krystalle schmolzen bei 171—172° (Zers.) und wogen 297 mg. Die Mutterlaugen gaben beim Entbromen mit Zinkstaub wieder reines (XI). Das kryst. Bromid wurde gut getrocknet und mit 5 cm³ abs. Pyridin 5 Stunden unter Rückfluß verkocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohkrystallisat wog 160 mg und lieferte nach einmaligem Umkrystallisieren aus Aceton-Äther 140 mg unscharf bei 174—185° schmelzende Krystalle. Sie wurden in 14 cm³ Benzol gelöst und über eine Säule von 4,2 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach *Brockmann)* chromatographisch getrennt. Mit reinem Benzol wurde nur wenig öliges Material heruntergewaschen. Die mit Benzol-Äther, abs. Äther und Äther-Chloroform (bis 1 : 4) erhaltenen Eluate krystallisierten aus

Aceton-Äther in Nadeln, die nach dem Waschen mit Äther bei 182—184° schmolzen und 80 mg wogen. Das Produkt gab bei der Mischprobe mit dem gleich hoch schmelzenden Ausgangsmaterial (XI) sowie mit Pregnanol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (X) und Pregnen-(4)-ol-(21)-trion-(3, 12, 20)-acetat (XIII) starke Schmelzpunktserniedrigungen. Die spez. Drehung betrug:

$[\alpha]_D^{21} = +203{,}7° \pm 2°$; $[\alpha]_{5461}^{21} = +251{,}6° \pm 2°$ (c = 1,274 in Aceton).

12,733 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +2{,}60° \pm 0{,}02°$;

$\alpha_{5461}^{21} = +3{,}20° \pm 0{,}02°$.

Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,818 mg Subst. gaben 9,932 mg $CO_2$ und 2,867 mg $H_2O$ (Sch.)

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30 %

Gef. „ 70,99 „ 8,40 %

Die Substanz zeigte im U.V.-Absorptionsspektrum eine starke Bande mit einem Maximum bei 244 mμ und log ε = 4,12 (in abs. Alkohol).

### Pregnen-(4)-diol-(12β,21)-dion-(3,20) (XVII).

60 mg Pregnen-(4)-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(21) (XIV) vom Smp. 182—185° wurden in 6 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 60 mg Kaliumhydrogencarbonat in 2 cm³ Wasser versetzt und 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde noch etwas mehr Wasser hinzugefügt und das Methanol im Vakuum vollständig entfernt. Das ausgefallene ölige Produkt wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mehrmals mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingeengt, wobei Krystallisation eintrat. Es wurden Bipyramiden vom Smp. 95—124° erhalten. Die Ausbeute betrug 46 mg. Zur Analyse wurde einmal aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Die Krystalle schmolzen weiter sehr unscharf bei 98—124° unter Bläschenbildung. Voraussichtlich handelt es sich um ein Hydrat. Die spez. Drehung betrug nach Trocknen im Hochvakuum bei 70°

$[\alpha]_D^{21} = +186{,}1° \pm 2°$; $[\alpha]_{5461}^{21} = +221{,}1° \pm 2°$ (c = 1,144 in Dioxan).

11,436 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +2{,}13° \pm 0{,}02°$;

$\alpha_{5491}^{21} = +2{,}53° \pm 0{,}02°$.

Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung 1 Stunde im Hochvakuum bei 70° getrocknet, dann kurz im Vakuum bei 120° geschmolzen und unter Feuchtigkeitsausschluß eingewogen.

4,187 mg Subst. gaben 11,115 mg $CO_2$ und 3,230 mg $H_2O$ (Sch.)
$C_{21}H_{30}O_4$ (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73 %
Gef. „ 72,53 „ 8,64 %

### Pregnen-(4)-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XV) aus (XII).

1,963 g Pregnan-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XII) vom Smp. 119—122° wurden in 14 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit einer normalen Lösung von 738 mg Brom in Eisessig wie bei (XIII) beschrieben bromiert, worauf sofort im Vakuum bei 30° eingedampft wurde. Beim Zusatz von abs. Äther krystallisierte der Rückstand. Das mit Äther und Äther-Benzin gewaschene Bromid schmolz bei 165—176° (Zers.) und wog 1,842 g. Die Mutterlaugen gaben beim Entbromen mit Zinkstaub wieder reines (XII). Das kryst. Bromid wurde mit 18 cm³ reinstem Pyridin 5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der krystalline Rückstand wog 1,360 g und wurde einmal aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Die sehr unscharf bei 136—153° schmelzenden Krystalle wurden in 20 cm³ Benzol gelöst, die Lösung mit 80 cm³ Petroläther verdünnt, durch eine Säule von 30 g Aluminiumoxyd *(Merck,* standardisiert nach Brockmann) filtriert und durch Nachwaschen mit je 100 cm³ Lösungsmittel nach der Durchlaufmethode chromatographisch in 29 Fraktionen getrennt.

Aus den mit abs. Benzol, sowie mit Benzol-Äther eluierbaren Anteilen wurden durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther-Hexan 0,65 g farblose, glänzende Bipyramiden vom Smp. 156—159° erhalten. Eine Probe wurde zur Analyse aus Benzol-Äther umkrystallisiert und gab Nadeln vom Smp. 158—159°. Die spez. Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{17} = +197{,}7° \pm 5° \text{ (c = 1,0674 in Aceton).}$$

10,669 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l$ = 1 dm; $\alpha_D^{17} = +2{,}11° \pm 0{,}05°$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

5,164 mg Subst. gaben 13,205 mg $CO_2$ und 3,670 mg $H_2O$ (Sch.)
$C_{25}H_{34}O_6$ (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96 %
Gef. „ 69,79 „ 7,95 %

Die Substanz zeigte im U.V.-Absorptionsspektrum eine starke Bande mit einem Maximum bei 244 mμ und log ε = 4,15 (in Alkohol). Aus der Mutterlauge ließen sich noch 55 mg etwas weniger reine Krystalle isolieren, die bei 155—159° schmolzen.

### Pregnen-(4)-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-diacetat (XV) aus (XVII).

16 mg freies Diol (XVII) vom Smp. 98—124° wurden mit 0,1 cm³ Acetanhydrid und 0,12 cm³ abs. Pyridin 1 Stunde auf 95° erwärmt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Auf Zusatz von Pentan krystallisierten leicht gelbgefärbte Nadeln vom Smp. 152—158°, die zusammen mit der Mutterlauge in 5 cm³ Benzol-Petroläther (1 : 4) gelöst und durch eine mit Petroläther bereitete Säule von 350 mg Aluminiumoxyd filtriert wurde. Mit je 5 cm³ Benzol, Benzol-Äther (1 : 1) und reinem Äther wurden die gesuchten Fraktionen erhalten. Sie wurden zusammen aus Äther-Pentan umkrystallisiert und lieferten 15 mg reines Diacetat (XV) vom Smp. 158—159°. Die Mischprobe mit dem aus (XII) hergestellten Analysenpräparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

### Pregnen-(4)-diol-(12β, 21)-dion-(3, 20)-monoacetat-(12) (XVIII).

70 mg Diacetat (XV) vom Smp. 157—161° wurden in 5,5 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 120 mg Kaliumhydrogencarbonat in 3 cm³ Wasser versetzt und 17 Stunden bei 20° stehen gelassen. Hierauf wurde etwas Wasser zugefügt, das Methanol im Vakuum entfernt und der amorphe Rückstand in Äther-Chloroform (9 : 1) aufgenommen. Die Äther-Chloroformlösung wurde mehrmals mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog 44 mg und gab nach Umkrystallisieren aus Benzol-Äther und Aceton-Äther 30 mg farbloser Octaeder, die bei 188—192° schmolzen. Die spez. Drehung der im Hochvakuum bei 70° getrockneten Probe betrug:

$[\alpha]_D^{19} = +185{,}3° \pm 2°$; $[\alpha]_{5461}^{19} = +226{,}3° \pm 3°$ (c = 1,074 in Aceton).

10,734 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l$ = 1 dm; $\alpha_D^{19} = +1{,}99° \pm 0{,}02°$;

$\alpha_{5461}^{19} = +2{,}43° \pm 0{,}03°$.

Zur Analyse wurde 5 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluß gewogen.

3,728 mg Subst. gaben 9,703 mg $CO_2$ und 2,754 mg $H_2O$ (E.T.H.)

$C_{23}H_{32}O_5$ (388,49) Ber. C 71,11 H 8,30 %

Gef. „ 71,03 „ 8,27 %

---

Die Mikroanalysen wurden teils bei Herrn Dr. *A. Schöller*, Berlin (Sch.), teils im Mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung H. Gubser) (E.T.H.), ausgeführt.

## Lebenslauf.

Ich, *Hans-Georg Fuchs,* von Worms a. Rh. (Deutschland), geboren am 30. April 1917 in Heidelberg, als Sohn des jetzt in Heidelberg wohnhaften Notars Richard Fuchs und seiner Ehefrau Helene Fuchs geb. Janzer, besuchte in Worms nach Absolvierung der Volksschule das dortige hum. Gymnasium. Im Frühjahr 1935 bestand ich dort die Maturität. Im Sommersemester 1935 begann ich meine Studien an der Universität Basel, um sie im Sommersemester 1937 bis Ende Sommersemester 1938 in Zürich an der dortigen Universität fortzusetzen. Im Herbst 1938 nahm ich meine Studien in Basel wieder auf, um sie mit einer Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Professor T. Reichstein daselbst abzuschließen. Außerdem konnte ich mein Studium durch einen siebentägigen Ferienkurs in Jena, der sich auf Spektroskopie, Interferometrie und Refraktometrie erstreckte, sowie durch einen 4wöchentlichen Ferienkurs in Mikrochemie am Medizinisch-chemischen Institut der Universität Graz unter Leitung von Herrn Professor H. Lieb ergänzen und vertiefen. Als bestandene Zwischenexamen wären eine Prüfung bei Herrn Priv.-Doz. Professor Dr. G. Schwarzenbach über anorganische Chemie und eine solche bei Herrn Professor P. Ruggli über organische Chemie zu erwähnen. Während meines Studiums habe ich an den Vorlesungen und Übungen der folgenden Herren Dozenten teilgenommen: in Basel bei den Herren Professoren Fichter, Doerr, Rupe, Ruggli, Hagenbach, Kuhn, Reinhard, Reichstein, Erlenmeyer und Wehrli, in Zürich bei den Herren Professoren Karrer, Niggli, von Halban, Waser, Wizinger und Schwarzenbach.